

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Steffen Massberg

**Die Bedeutung der Plättchenreaktivität für das Auftreten von
Blutungsereignissen und ischämischen Ereignissen
nach transfemoralem Aortenklappenersatz**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Tobias Nitschke

aus
Groß-Umstadt

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Dirk Sibbing
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Thomas M. Schiele PD Dr. Simon Schäfer
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Lisa Gross
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	17.10.2019

I. Inhaltsverzeichnis

I. Inhaltsverzeichnis	III
II. Abbildungsverzeichnis	V
III. Abkürzungsverzeichnis	VI
IV. Publikation von Teilaspekten.....	IX
1 Einleitung	1
1.1 Die Bedeutung und Prävalenz der Aortenklappenstenose	1
1.2 Chirurgische und erste Form der interventionellen Therapie.....	2
1.3 Die perkutane Aortenklappenimplantation.....	2
1.3.1 Aktueller Stand und Hauptproblematik	3
1.3.2 Voraussetzungen zur Durchführung	5
1.4 Wirkungsweise der dualen Plättchenhemmung.....	6
1.5 Die Plättchenfunktionstestung	7
2 Zielsetzung der Doktorarbeit.....	9
3 Material und Methoden	10
3.1 Studienpopulation	10
3.2 Verwendete Klappenprothesen	10
3.3 Durchführung der perkutanen Aortenklappenimplantation	12
3.4 Postoperatives Vorgehen	14
3.5 Duale Plättchenhemmung nach perkutaner Aortenklappenimplantation.....	14
3.6 Blutproben und Plättchenfunktionstestung	14
3.7 Definitionen.....	15
3.7.1 Definition von hoher und niedriger Plättchenreaktivität	15
3.7.2 Definition der Blutungsereignisse	16
3.7.3 Definition der ischämischen Ereignisse	17
3.8 Datenerhebung	18
3.8.1 Laborwerte und Basischarakteristika	18
3.8.2 Risikoscores: STS-Score und EuroSCORE II	19

3.8.3 Patientenmedikation	20
3.8.4 Follow-Up.....	21
3.9 Statistische Analyse.....	21
4 Ergebnisse.....	23
4.1 Studienpopulation und prozedurale Patientencharakteristika.....	23
4.2 Aufgetretene Ereignisse unter allen Patienten	24
4.3 Einfluss der Plättchenreaktivität auf die klinischen Endpunkte.....	25
4.3.1 LPR und Blutungsereignisse	25
4.3.2 HPR und ischämische Ereignisse.....	28
5 Diskussion	30
5.1 Zusammenfassung der zentralen Ergebnisse	30
5.2 Publikationen mit ähnlicher Fragestellung	30
5.3 Inzidenz von Blutungsereignissen	31
5.4 Inzidenz von ischämischen Ereignissen	32
5.5 LPR und Blutungsereignisse	33
5.6 Aktuelle Entwicklungen in der antithrombotischen Therapie	33
5.7 HPR und ischämischen Ereignisse.....	34
5.8 Anwendung im klinischen Alltag	35
5.9 Studienlimitationen	36
5.10 Ausblick	38
6 Zusammenfassung	40
7 Literaturverzeichnis.....	41
8 Danksagung.....	52
9 Anhang	53
9.1 Tabelle zu Basischarakteristika und prozeduralen Details der Patienten....	53
9.2 Lebenslauf	54
9.3 Eidesstattliche Versicherung	55

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Durchgeführte perkutane Aortenklappenimplantationen pro Jahr am Klinikum der Universität München	4
Abbildung 2: Edwards SAPIEN 3 TM Prothese	11
Abbildung 3: Transfemorale Implantation der SAPIEN 3 TM Prothese	13
Abbildung 4: Zentrale Basischarakteristika der Patienten.	24
Abbildung 5: Klinische Endpunkte innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI	25
Abbildung 6: Inzidenz an VARC-2 Blutungsereignissen.....	26
Abbildung 7: Verteilung der ADP-induzierten Thrombozytenaggregationswerte im Hinblick auf die VARC-2 Blutungsereignisse.....	27
Abbildung 8: ROC-Kurve für die ADP-induzierte Plättchenreaktivität und die Inzidenz der VARC-2 Blutungsereignisse	28
Abbildung 9: Inzidenz des kombinierten ischämischen Endpunkts	29

III. Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACS	Akutes Koronarsyndrom (acute coronary syndrome)
ADP	Adenosindiphosphat
AHA	American Heart Association
ASA	American Stroke Association
ASS	Aspirin (Acetylsalicylsäure)
AT	Angiotensin
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain Natriuretic Peptide
C	Celsius
CA	Kalifornien
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CI	Konfidenzintervall
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Kreatinkinase, Muscle Brain Typ
cm	Zentimeter
COX	Cyclooxygenase
CRP	C-reaktives Protein
DAPT	duale antithrombozytäre Therapie
dl	Deziliter
DOAG	direktes orales Antikoagulans
EACTS	Europäische Gesellschaft für Herz-, Thorax-, und Gefäßchirurgie
EF	Ejektionsfraktion
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
EuroSCORE II	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II
g	Gramm
GP	Glykoprotein
Hb	Hämoglobin
HPR	hohe Plättchenreaktivität (high platelet reactivity)
HR	Hazard Ratio

IABP	intraaortale Ballonpumpe
IE	Internationale Einheiten
IL-6	Interleukin 6
IMC	Intermediate Care
kg	Kilogramm
KHK	koronare Herzkrankheit
KÖF	Klappenöffnungsfläche
l	Liter
LPR	niedrige Plättchenreaktivität (low platelet reactivity)
m	Meter
MA	Massachusetts
MDCT	Multidetektor-Computertomographie
MEA	multiple electrode aggregometry
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MN	Minnesota
n	Anzahl
NaCl	Natrium Chlorid (Kochsalz)
NYHA	New York Heart Association
p-Wert	Signifikanzwert
paVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	perkutane Koronarintervention
PCT	Procalcitonin
PET	Polyethylenterephtalat
PPI	Protonenpumpeninhibitor
ROC	Receiver-Operating-Characteristic
SD	Standardabweichung (standard deviation)
STEMI	ST-Hebungs-Infarkt
STS Score	Society of Thoracic Surgery Score
TAVI	perkutaner Aortenklappenersatz (transcatheter aortic valve implantation)
TXA2	Thromboxan
U	Einheiten (Units)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VARC	Valve Academic Research Consortium

vWF	von Willebrand Faktor
WA	Washington
µg	Mikrogramm
µmol	Mikromol

IV. Publikation von Teilaspekten

Teilaspekte dieser Arbeit wurden bereits an folgender Stelle publiziert:

Gross, L., Jochheim, D., **Nitschke, T.**, et al., Platelet Reactivity and Early Outcomes after Transfemoral Aortic Valve Implantation. *Thromb Haemost*, 2018. **118**(10): p. 1832-1838.

1 Einleitung

1.1 Die Bedeutung und Prävalenz der Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose stellt heute den häufigsten Herzklappenfehler in Europa und Nordamerika dar [1]. Darüber hinaus folgt sie in der aktuellen Rangliste aller kardialen Erkrankungen des statistischen Bundesamtes bereits an dritter Stelle auf die koronare Herzkrankheit und den akuten Myokardinfarkt [2]. Während eine rheumatische Genese in Deutschland sehr selten geworden ist, steigt die Zahl an kalzifizierenden Aortenklappenstenosen stetig an. Dies hängt unter anderem mit dem demographischen Wandel und der insgesamt gestiegenen Lebenserwartung zusammen. Besonders bei jüngeren Erwachsenen machen darüber hinaus angeborene Aortenklappenstenosen einen großen Anteil aus [3]. Die Prävalenz der Aortenklappenstenose aller Ätiologien bei den über 65-jährigen in Deutschland liegt bei mehr als 3% [4], wobei eine Aortenklappen-Sklerose als Vorstufe in dieser Altersgruppe sogar bei bis zu 30% festgestellt werden kann [5].

Klinisch bleiben die Patienten oft lange Zeit asymptomatisch. So verursacht häufig erst eine deutliche Reduktion der Klappenöffnungsfläche (KÖF) auf unter $1,0 \text{ cm}^2$ (normal: $2,6 - 3,5 \text{ cm}^2$) Beschwerden. Diese können sich unter anderem als Dyspnoe, Schwindel, verminderte Leistungsfähigkeit, Angina pectoris Beschwerden, bis hin zum plötzlichen Herztod bei körperlicher Anstrengung äußern [4]. Das Auftreten von klinischen Symptomen stellt einen entscheidenden Wendepunkt in der Prognose der Aortenklappenstenose dar. Während die Prognose bei asymptomatischen Patienten auch noch mit schwerer Aortenklappenstenose tendenziell gut ist [6-8], reduziert sich die Lebenserwartung mit Symptombeginn drastisch. Ross et al. untersuchten bereits 1968 retrospektiv den Verlauf von Patienten mit unbehandelter, symptomatischer Aortenklappenstenose und stellten fest, dass die Überlebensrate nach einem Jahr noch 60% und nach fünf Jahren nur noch 32% betrug. Die mittlere Überlebensdauer dieser Patienten lag ab Symptombeginn bei unter drei Jahren [9].

Dies verdeutlicht die Relevanz der Aortenklappenstenose für jeden einzelnen Patienten und die dringende Notwendigkeit einer adäquaten Therapie. Da derzeit keine medikamentöse Therapie den weiteren Verlauf bei symptomatischen

Patienten signifikant verbessern kann, bedürfen diese Patienten eines zeitigen operativen oder interventionellen Eingriffs [1].

1.2 Chirurgische und erste Form der interventionellen Therapie

Im Jahre 1960 gelang dem Amerikaner Dwight Harken der erste herzchirurgische Ersatz einer Aortenklappe [10]. Das Verfahren wurde kontinuierlich verbessert und stellte für viele Patienten eine große Chance dar, zumal die operative Mortalität mit unter 5% im Schnitt relativ gering war [11]. Für Patienten mit erfolgreichem operativem Klappenersatz konnte das Langzeitüberleben sogar wieder nahezu auf das der altersgleichen Normalbevölkerung angehoben werden [12].

Eine durch den demographischen Wandel immerwährend wachsende Gruppe von Patienten mit Aortenklappenstenosen konnte davon allerdings nicht profitieren. So war der chirurgische Klappenersatz noch in den 1980er Jahren ab einem Alter von 75 Jahren kontraindiziert. Ebenso konnten viele multimorbide Patienten aufgrund des hohen operativen Risikos nicht operiert werden [13]. Das bewegte Alain Cribier et al. dazu, für diese Patientengruppe eine Alternative zu entwickeln, die Ballonvalvuloplastie. Bei diesem Verfahren wurde ein Katheter perkutan eingeführt und die kalzifizierte und stenosierte Aortenklappe mit Hilfe eines Ballons aufgedehnt [14]. Die langfristigen Ergebnisse schienen allerdings besonders aufgrund einer hohen Restenoserate nicht zufriedenstellend [15-18]. Deswegen wurde die Suche nach weiteren Verfahren für ältere, multimorbide und damit chirurgisch inoperable Patienten forciert.

1.3 Die perkutane Aortenklappenimplantation

In Dänemark entwickelten Andersen et al. 1992 erstmals eine Aortenklappenprothese, die vollständig perkutan und ohne den Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine in vivo am Schweinemodell implantiert werden konnte. Die Prothese wurde dazu in einen Stent eingebaut, mittels eines Ballonkatheters zum Zielort gebracht und dort durch Dehnung des Stents befestigt [19]. Die erste transluminale Implantation einer Herzklappe beim Menschen führte im Jahr 2000 Philipp Bonhoeffer durch. Bei dem 12-jährigen Patienten bestand gleichzeitig eine Stenose und eine Insuffizienz des Conduits, einer künstlichen gefäßartigen Verbindung, zwischen rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie. In das Conduit

wurde dem Jungen daraufhin ebenfalls stentbasiert eine Venenklappe vom Rind implantiert [20].

Am 16. April 2002 gelang es Alain Cribier, eine Aortenklappenprothese perkutan und kathetergestützt beim Menschen zu implantieren. Auch hier befand sich die Klappe in einem Stent und wurde mit einem Ballonkatheter eingesetzt [21]. Innerhalb des darauffolgenden Jahres wurde das Verfahren bei fünf weiteren Patienten durchgeführt und bewies damit seine Umsetzbarkeit [22]. Mit der Entwicklung und Implementierung der perkutanen Aortenklappenimplantation (TAVI) konnte ein wichtiger Meilenstein für die interventionelle Kardiologie gesetzt werden.

1.3.1 Aktueller Stand und Hauptproblematik

Innerhalb des letzten Jahrzehnts ist die Anzahl an durchgeführten perkutanen Aortenklappenimplantationen rasant gestiegen. So wurde der Eingriff in diesem Zeitraum weltweit rund 300.000 Mal durchgeführt. Zudem geht man von einer weiteren jährlichen Steigerung der Fallzahlen um 40% aus [23]. Deutschland nimmt diesbezüglich eine wichtige Rolle ein, da hier europaweit am meisten Eingriffe durchgeführt werden [24]. Die deutlich steigenden Fallzahlen lassen sich beispielhaft auch anhand der Zahlen des Klinikums der Universität München von November 2007 bis November 2015 belegen. Wie in Abbildung 1 dargestellt, ist besonders ab 2011 ein starker jährlicher Zuwachs an Fallzahlen zu verzeichnen.

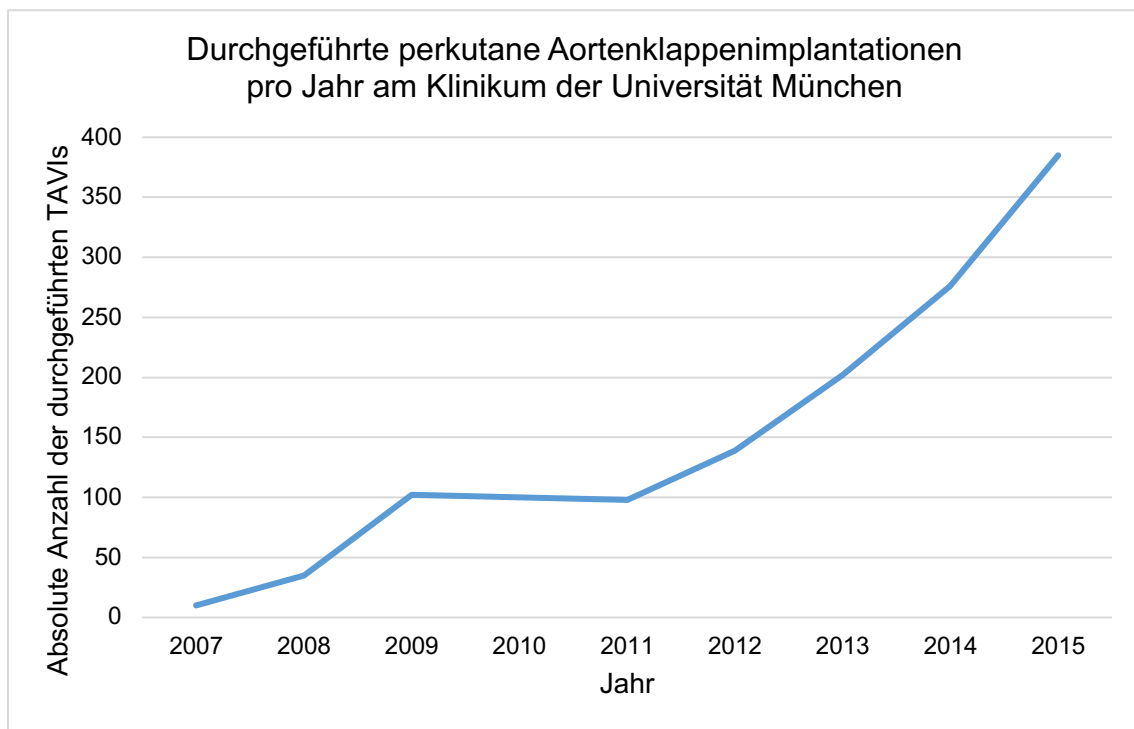


Abbildung 1: Durchgeführte perkutane Aortenklappenimplantationen pro Jahr am Klinikum der Universität München im Zeitraum von November 2007 bis November 2015. Für jedes Jahr wird die absolute Anzahl an durchgeführten Prozeduren dargestellt.

Neben der transfemorale Implantation stehen heute noch weitere Zugangswege zur Verfügung. Diese kommen allerdings meist erst zur Anwendung, wenn eine transfemorale Implantation nicht möglich ist. Zu den Optionen zählen unter anderem die transaxilläre, transapikale und transaortale Implantation [25]. Der Erfolg der TAVI resultiert sicherlich aus den guten Langzeitergebnissen, die auf einer rapiden Verbesserung der verwendeten technischen Materialien sowie der kontinuierlich steigenden Erfahrung der Implantateure beruhen [26-30]. Heutzutage wird ganz überwiegend der transfemorale Zugang bei der Durchführung einer TAVI gewählt. Außerdem konnte die Größe der in die Arteria femoralis eingeführten Schleuse reduziert werden. Durch die Verwendung eines nahtvermittelten Verschlusssystems mit niedrigem Profil ist es zudem möglich, die TAVI vollständig perkutan durchzuführen. Dadurch ist kein chirurgischer Verschluss des punktierten Gefäßes mehr notwendig. All dies hat erheblich dazu beigetragen, periprozedurale Blutungskomplikationen zu reduzieren [27, 31].

Gleichwohl bleibt die tatsächliche Inzidenz der Blutungskomplikationen bei den überwiegend älteren und gebrechlichen TAVI-Patienten nach dem Eingriff hoch und bewegt sich immer noch zwischen 20 und 53% [26, 27, 32]. Das Auftreten einer schweren oder lebensbedrohlichen Blutung erhöht signifikant die Mortalität. Das kann sowohl hinsichtlich des kurzfristigen als auch des langfristigen Überlebens der Patienten beobachtet werden [33-36]. Eine deutliche Reduktion von Blutungsereignissen könnte somit in großem Maße zur weiteren Verbesserung des Überlebens nach TAVI beitragen.

Im Gegensatz dazu ist das Risiko von ischämischen Ereignissen während und nach dem Eingriff vergleichsweise gering [28, 30, 37]. Den beobachteten ischämischen Ereignissen liegt häufig ein thrombembolischer Ursprung zugrunde. So kann sowohl eine koronare als auch eine zerebrale Embolisation eines Thrombus und kalzifizierter Substanz aus der kranken nativen Klappe oder der Aortenwand während der TAVI zu einer Ischämie führen [38, 39]. Heutzutage rückt zudem bei Patienten unter dualer Plättchenhemmung eine Verdickung der Klappensegel nach der TAVI zunehmend in den Fokus. Diese könnte potentiell eine Thrombosierung der Prothese widerspiegeln [32, 40, 41].

1.3.2 Voraussetzungen zur Durchführung

Die gemeinsamen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der europäischen Gesellschaft für Herz-, Thorax-, und Gefäßchirurgie (EACTS) fordern zur Indikationsstellung bei TAVI Patienten grundsätzlich die einvernehmliche Entscheidung eines Herzteams [1, 42]. Die klinische Beurteilung der Patienten im Team ist dabei wesentlich. Das hält auch die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) in ihrem Positionspapier fest [43, 44]. ESC und EACTS empfehlen die Durchführung einer TAVI primär bei Patienten mit schwerer symptomatischer Aortenklappenstenose, die das Herzteam als ungeeignet für einen chirurgischen Klappenersatz ansieht. Zudem sollte nach dem Eingriff mit einer gestiegenen Lebensqualität der Patienten zu rechnen sein. Gründe für die Entscheidung können zum einen Kontraindikationen für den herzchirurgischen Eingriff oder ein sehr hohes Operationsrisiko sein [1]. Die derzeit zur Evaluation des Risikos angewandten Scores wie der STS-Score (Society of Thoracic Surgery Score) und der EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II) können allerdings nur als zusätzliche Orientierung dienen, da sie nicht speziell für die TAVI entwickelt wurden und das

Operationsrisiko oft falsch hoch einschätzen [43, 44]. Europäische und deutsche Gesellschaften sind sich einig, dass möglichst nur Patienten mit einer verbleibenden Lebenserwartung von mehr als einem Jahr einer TAVI zugeführt werden sollten [1, 43, 44].

In jeder Klinik, in der eine TAVI durchgeführt werden soll, muss zunächst ein Herzteam bestehend aus Kardiologen, Herzchirurgen sowie Anästhesisten fest implementiert sein [1]. Ebenso muss eine Abteilung für Herzchirurgie am Klinikum vorhanden sein. Bei schwerwiegenden Komplikationen, die einen akuten herzchirurgischen Eingriff notwendig machen, bestehen dadurch sofortige Handlungsmöglichkeiten. Die DGK empfiehlt die Durchführung der TAVI in einem Hybridkatheterlabor bzw. Hybrid-Operationssaal. Eine im Notfall akut notwendige herzchirurgische Operation kann hierbei direkt im selben Raum durchgeführt werden. Alternativ darf die TAVI auch in einem interventionellen Katheterlabor erfolgen, welches allerdings auch für einen herzchirurgischen Eingriff ausgestattet sein muss. Für die postinterventionelle Überwachung der Patienten bedarf es einer Intensivstation, die für die Behandlung von kardiologischen Patienten auch höheren Alters geeignet ist [43].

1.4 Wirkungsweise der dualen Plättchenhemmung

Als langfristige antithrombotische Therapie nach einer TAVI empfehlen die aktuellen Leitlinien den Einsatz von niedrig dosiertem Aspirin (75 -100mg) [1, 45-47] sowie die gleichzeitige ADP-Rezeptorblockade mit Clopidogrel (75mg/Tag) für die ersten 1-6 Monate nach der TAVI [1, 45-47]. Auch für Patienten mit koronarer Herzerkrankung wird nach perkutaner Koronarintervention (PCI) eine duale Plättchenhemmung empfohlen [48, 49].

Dabei wirken beide Medikamente auf unterschiedliche Weise auf die primäre Blutstillung ein. Ohne Medikamenteneinwirkung führt die Präsentation des von Willebrand Faktors (vWF) des Kollagens, welches nach Endothelschädigungen freigelegt wird, zur Adhäsion von Thrombozyten über das Glykoprotein (GP) Ib. Die Anlagerung weiterer Thrombozyten erfolgt ebenfalls durch den vWF auf der Thrombozytenoberfläche. Zur stabileren Verbindung der Thrombozyten untereinander, der sogenannten Thrombozytenaggregation, dient Fibrinogen. Dies sorgt für eine Verbindung über aktivierte GPIIb/IIIa-Rezeptoren. Eine verstärkte Aktivierung erreichen die Thrombozyten über das Ausschütten von Adenosindiphosphat (ADP), welches unter anderem an den purinergen P2Y₁₂-

Rezeptor bindet [50]. Der P2Y₁₂-Rezeptor induziert wiederum die weitere Aktivierung von GPIIb/IIIa-Rezeptoren und ist somit von zentraler Bedeutung für die Thrombozytenaggregation [51]. Außerdem wird von der Cyclooxygenase (COX) der Thrombozyten Thromboxan (TXA₂) gebildet. Thromboxan verstärkt die Thrombozytenaktivierung zusätzlich über Thromboxanrezeptoren.

An genau diesen beiden Punkten setzen nun die gegebenen Medikamente an. Aspirin (Acetylsalicylsäure) führt zu einer irreversiblen COX-Hemmung und verhindert dadurch die weitere Thromboxan-Synthese. Die P2Y₁₂-Rezeptorinhibitoren verhindern die Bindung von ADP und damit die Aktivierung der Thrombozyten.

Sowohl Clopidogrel als auch Prasugrel bedürfen als Prodrugs der hepatischen Aktivierung und vermitteln eine irreversible P2Y₁₂-Hemmung. Ticagrelor hemmt die ADP Bindung reversibel und stellt bereits die aktiv wirksame Substanz dar [50]. Im Gegensatz zu Clopidogrel setzt die Wirkung bei Prasugrel und Ticagrelor deutlich schneller, gleichmäßiger und insgesamt zuverlässiger ein [52, 53]. Allerdings ist für beide auch ein deutlich höheres Blutungsrisiko als für Clopidogrel beschrieben [52, 54].

1.5 Die Plättchenfunktionstestung

Zur Überwachung der Plättchenfunktion bei PCI-Patienten unter dualer antithrombozytärer Therapie haben sich verschiedene Tests etabliert. Bereits 1963 wurde als erste Methode zur Messung der Plättchenfunktion die Lichttransmissions-Aggregometrie vorgestellt [55]. Während diese über lange Zeit dominierte, kamen in den letzten Jahren einige neue Verfahren auf den Markt. Diese verfolgten unter anderem das Ziel, die Messung der Plättchenfunktion zu beschleunigen und labortechnisch zu vereinfachen. Damit steigt die Praktikabilität der Plättchenfunktionstestung im klinischen Alltag, wodurch deren routinemäßige Anwendung gefördert werden dürfte [56, 57].

Besonders für die große Gruppe an Patienten mit perkutaner Koronarintervention (PCI) liegen zahlreiche Studien vor, die einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Wert der Plättchenreaktivität und verschiedenen Endpunkten untersucht haben. So besteht eine sehr gute Evidenzlage dafür, dass bei PCI Patienten ein therapeutisches Fenster für die ADP-Rezeptorhemmung existiert. Dabei erweist sich eine hohe Plättchenreaktivität (high platelet reactivity, HPR) unter der Behandlung als Prädiktor für ischämische Ereignisse und eine niedrige

Plättchenreaktivität (low platelet reactivity, LPR) unter der Behandlung als Prädiktor für Blutungsereignisse [58-60].

Allerdings können diese Resultate nicht ohne Weiteres auf Patienten, die eine TAVI erhalten, übertragen werden. TAVI Patienten sind im Vergleich zu Patienten, welche lediglich an einer koronaren Herzerkrankung leiden, durchschnittlich älter, gebrechlicher und leiden an mehr Komorbiditäten [61]. Diese Faktoren könnten durch eine indirekte Wirkung auf die Hämostase auch den Zusammenhang von Plättchenreaktivität und klinischen Endpunkten beeinflussen.

Auch bringt die Implantation einer Klappenprothese selbst durch die Unterschiede in Art und Größe der verwendeten technischen Materialien andere Risiken mit sich als eine PCI. Demzufolge bedarf es bezüglich eines möglichen Zusammenhangs zwischen der gemessenen Plättchenreaktivität und definierten Endpunkten für TAVI Patienten individueller Untersuchungen.

2 Zielsetzung der Doktorarbeit

Ziel der vorliegenden Doktorarbeit ist es, zu untersuchen, ob die Plättchenreaktivität bei TAVI-Patienten unter dualer antithrombozytärer Therapie zum Zeitpunkt des Eingriffs einen geeigneten Parameter zur Prognose von Blutungs- und ischämischen Ereignissen innerhalb der ersten 30 Tage nach perkutaner Aortenklappenimplantation darstellt.

Für Patienten nach perkutaner Koronarintervention konnte ein Zusammenhang zwischen der Plättchenreaktivität und bestimmten Endpunkten bereits deutlich gezeigt werden. Für TAVI Patienten finden sich hierzu in der Literatur bis heute nur wenige Daten.

Es wurde deswegen retrospektiv analysiert, wie sich eine niedrige Plättchenreaktivität unter dualer antithrombozytärer Therapie auf das Auftreten von Blutungsereignissen und wie sich eine hohe Plättchenreaktivität unter dualer antithrombozytärer Therapie auf das Auftreten von ischämischen Ereignissen innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI auswirkte.

3 Material und Methoden

3.1 Studienpopulation

Alle TAVI-Eingriffe am Klinikum der Universität München im geeigneten Zeitraum wurden in der EVERY-TAVI Registrierungsdatenbank (Clinicaltrials.gov Kennung: NCT02289339) dokumentiert. Von diesen Patienten wurden diejenigen aus der Datenbank ausgewählt, bei denen ein Plättchenfunktionstest zum Zeitpunkt der TAVI unter dualer antithrombozytärer Therapie vorlag und die für den untersuchten Zeitraum von 30 Tagen nach dem Eingriff durchgehend mit der dualen Plättchenhemmung weiterbehandelt wurden.

Bei den für die in dieser Arbeit untersuchten Patienten wurde die Indikation zur TAVI jeweils durch das hauseigene Herzteam evaluiert. Das Team bestand aus klinischen und interventionellen Kardiologen, Herzchirurgen sowie Anästhesisten. Jeder Fall wurde gemeinsam diskutiert und bei Bedarf wurden Ärzte weiterer Fachrichtungen hinzugezogen.

Alle hier untersuchten Patienten erteilten nach erfolgter Aufklärung schriftlich ihre Einwilligung zu dem Eingriff.

Das Klinikum der Universität München erfüllt alle in Kapitel 1.3.2 genannten strukturellen und personellen Voraussetzungen zur Durchführung einer TAVI.

3.2 Verwendete Klappenprothesen

Die derzeit verwendeten Klappensysteme für den transfemorale Zugang lassen sich grundsätzlich in zwei Gruppen einteilen. Zum einen gibt es Klappenprothesen, welche mit einem Ballon dilatiert werden. Die andere Gruppe umfasst selbstexpandierende Klappenprothesen. Insgesamt wurden bei den hier betrachteten Patienten drei verschiedene Klappenprothesen verwendet, die im Folgenden kurz dargestellt werden.

a) SAPIEN 3™ von Edwards Lifesciences Inc., Irvine, CA, USA

Das Unternehmen Edwards Lifesciences stieg bereits im Jahr 2004 in die Entwicklung von Klappenprothesen und Zuführsystemen für die TAVI ein. Damit wirkte es entscheidend an deren technischer Verbesserung mit [13]. Derzeit kommen die Modelle SAPIEN XT™ und dessen Nachfolger SAPIEN

3™ zum Einsatz. Beide Modelle gehören zu den ballonexpandierbaren Klappenprothesen.

Die SAPIEN 3™ Klappe ist in 4 Größen (20mm, 23mm, 26mm und 29mm) erhältlich, welche jeweils nach der Fläche des nativen Klappenrings (Anulus) des Patienten ausgewählt wird. Die Klappenprothese setzt sich aus einem Stent aus einer Kobalt-Chrom-Legierung, einer inneren und äußeren Dichtung aus Polyethylenterephthalat (PET) sowie der eigentlichen Klappe aus Rinderperikard zusammen. Das dazugehörige Zuführsystem, Edwards Commander, beinhaltet unter anderem einen Ballonkatheter. Damit kann der Stent an seiner Endposition aufgedehnt und die Klappe befestigt werden [62]. Im Vergleich zum ersten SAPIEN™ Modell konnte der Durchmesser des Zuführsystems zur Implantation der SAPIEN 3™ Klappenprothese deutlich verkleinert und das Risiko einer Gefäßverletzung signifikant verringert werden [63].

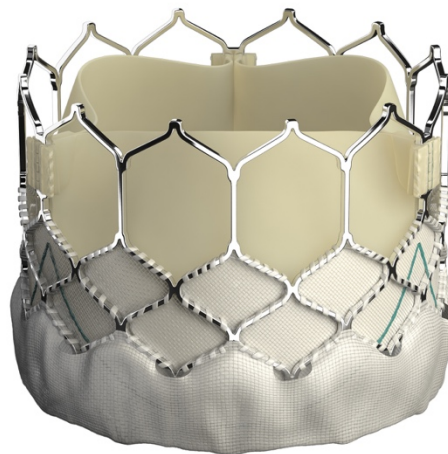


Abbildung 2: Edwards SAPIEN 3™ Prothese (Quelle: Edwards Lifesciences)

b) CoreValve™ von Medtronic, Minneapolis, MN, USA

Bei diesem System handelt es sich um eine selbstexpandierende Klappenprothese, die ebenfalls in 4 Größen (23mm als CoreValve™ Evolut™, 26mm, 29mm und 31mm) verfügbar ist. Die Prothese besteht jeweils aus einem Nitinol (Nickel-Titan-Legierung) Stent, in den eine Klappe aus Schweineperikard eingenäht ist [64].

c) LOTUS™ von Boston Scientific, Marlborough, MA, USA

Diese Klappenprothese ist ebenfalls der Gruppe der selbstexpandierenden Klappenprothesen zuzuordnen. Eine Besonderheit der LOTUS™ Klappenprothese ist, dass sie nach dem Einbringen vollständig repositioniert oder zurückgezogen werden kann. Sie wurde unter anderem mit dem Ziel entwickelt, einen möglichen paravalvulären Rückfluss zu verringern [65]. Die Klappe kann in 3 Größen (23mm, 25mm und 27mm) bezogen werden und besteht aus einem Nitinol Stent mit Klappenmaterial aus Rinderperikard. Die Dichtung der Prothese wird aus Polycarbonat basiertem Urethan gefertigt [66]. Im Februar 2017 musste Boston Scientific eine weltweite Rückrufaktion für alle LOTUS™ Klappen starten, da sich in einigen Fällen ein Stift, der die Klappe mit dem Zuführsystem verbindet, vorzeitig gelöst hatte. Laut Unternehmen habe dies aber keinen sicherheitstechnischen Einfluss auf bereits implantierte Klappenprothesen [67].

3.3 Durchführung der perkutanen Aortenklappenimplantation

Im Vorfeld der TAVI-Prozedur wurden zunächst bildgebende Verfahren durchgeführt. Besondere Bedeutung hatte hierbei die Multidetektor-Computertomographie (MDCT), welche mit dem Gerät Somatom Definition Flash (Siemens AG, Forchheim, Deutschland) durchgeführt wurden. Damit konnten einerseits die femorale Zugangsstelle und die zuführenden Gefäße auf ihre Eignung überprüft werden. Andererseits unterstützte die genaue Darstellung der späteren Implantationsstelle an der Aortenwurzel auch die optimale Wahl der Klappenprothesengröße [68, 69]. Zusätzlich erfolgten noch eine transthorakale und in einigen Fällen eine transösophageale Echokardiographie. Individuell wurden selektive weitere Untersuchungen wie z.B. eine Angiographie der Aortenwurzel und der femoralen Gefäße zur besseren Einschätzung der anatomischen Gegebenheiten durchgeführt [70].

Alle Eingriffe wurden vollständig perkutan über einen transfemorale Zugangsweg durchgeführt. In den meisten Fällen erfolgte lediglich eine Analgosedierung der Patienten und eine Lokalanästhesie an der Zugangsstelle. Zunächst wurde die Arteria femoralis punktiert, sodass im Anschluss eine Schleuse eingeführt werden konnte. Durch ein niedriges Profil der Schleuse sollte das Auftreten von Gefäßverletzungen beim Einführen reduziert werden [71]. Die Entscheidung, ob

die native Klappe vor Implantation der Klappenprothese mittels einer Ballonvalvuloplastie gesprengt werden sollte, oblag jeweils dem Operateur. Bei Anwendung der Ballonvalvuloplastie war gleichzeitig ein „Rapid Pacing“ erforderlich. Dabei wurde ein temporärer Schrittmacher verwendet, um die Herzfrequenz kurzfristig auf 180 Schläge pro Minute zu steigern und somit das Schlagvolumen rapide abzusenken. Dies ermöglichte ein besseres Positionieren des Ballons. Im Folgenden wurde ein Führungskatheter eingeführt, mit dem die Klappenprothese in die korrekte Position gebracht wurde. Die Kontrolle der Position erfolgte mittels Angiographie. Zur endgültigen Befestigung der Prothese wurde diese entweder mit Hilfe eines Ballons aufgedehnt (Edwards SAPIEN™ Modelle) oder der Führungskatheter wurde langsam zurückgezogen, sodass sich der Stent mit der Klappenprothese selbst entfalten konnte (Medtronic CoreValve™ und Boston Scientific LOTUS™). Für die Edwards SAPIEN™ Klappenprothesen kam während der Implantation erneut ein Rapid Pacing zur Anwendung. Dieser Schritt war bei den selbstexpandierenden Modellen optional.

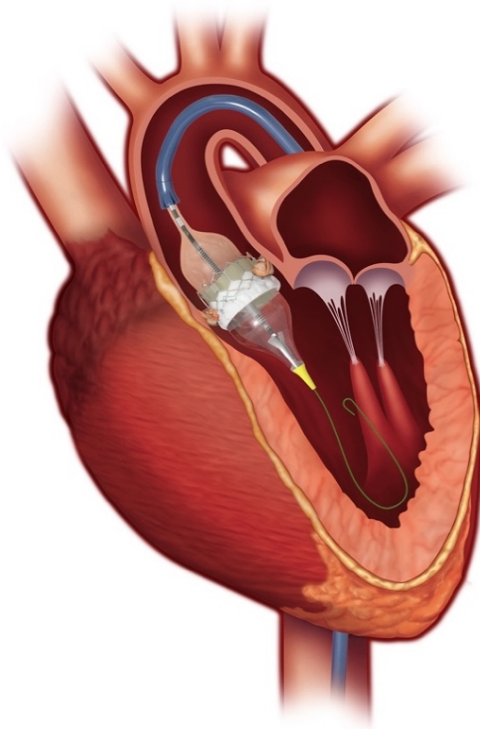


Abbildung 3: Transfemorale Implantation der SAPIEN 3™ Prothese. Aufdehnung mittels Ballonkatheter (Quelle: Edwards Lifesciences)

Der korrekte Sitz der Klappen wurde im Anschluss angiographisch und echokardiographisch überprüft. Zur Versorgung der femoralen Punktionsstelle kamen zwei nahtvermittelte Verschlusssysteme zur Anwendung, das Proglide und das Prostar System (Abott Vascular, Santa Clara, CA, USA). Diese Verschlusssysteme boten den Vorteil, dass sie ein minimalinvasives Verschließen der Arteria femoralis ermöglichten, ohne dass zuvor die Gefäßwand freigelegt werden musste [27].

Zur periinterventionellen Antikoagulation erhielten die Patienten einen Bolus unfractionierten Heparins (50-70 IE/kg Körpergewicht).

3.4 Postoperatives Vorgehen

Im Anschluss an die TAVI-Prozedur erfolgte gemäß aktueller Leitlinien für alle Patienten eine mindestens 24-stündige Überwachung auf einer Intensivstation oder Intermediate Care (IMC) Station. Außerdem wurde bei den Patienten für mindestens weitere 3 Tage mittels eines EKG-Monitorings untersucht, ob neue Herzrhythmusstörungen wie zum Beispiel Vorhofflimmern (VHF) oder höhergradige AV-Blöcke und Schenkelblöcke auftraten [43]. Überleitungsstörungen bilden zusammen mit einer paravalvulären Insuffizienz die häufigsten postinterventionellen Komplikationen und machen nicht selten die Implantation eines permanenten Schrittmachers notwendig [72, 73].

3.5 Duale Plättchenhemmung nach perkutaner Aortenklappenimplantation

Die Patienten erhielten eine duale Plättchenhemmung bestehend aus Aspirin (100mg/d) und einem ADP P2Y₁₂-Rezeptorantagonisten, welcher für mindestens 3 Monate verschrieben wurde. Zum Einsatz kamen hier die Thienopyridine Clopidogrel und Prasugrel sowie das Cyclo-Pentyltriazolo-Pyrimidin Ticagrelor.

3.6 Blutproben und Plättchenfunktionstestung

Die Plättchenfunktionstestung wurde mit dem Multiplate Analyzer (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz) durchgeführt. Dieses Gerät wurde unter anderem mit dem Ziel entwickelt, das Messen der Plättchenfunktion zu beschleunigen und labortechnisch zu vereinfachen. Im Gegensatz zur früher standardmäßig durchgeführten Lichttransmissionsaggregometrie, für die plättchenreiches Plasma verwendet wird, arbeitet der Multiplate Analyzer mit verdünntem Vollblut. Somit ist keine Zentrifugation des Probenmaterials mehr von Nöten. Dies verkürzt die Zeit bis zum Erhalt des Testergebnisses auf etwa

10 Minuten. Jede Multiplate Testzelle verfügt über zwei unabhängig arbeitende Sensoreinheiten, die jeweils aus zwei silberbeschichteten Kupferdrähten mit einer Länge von 3.2mm bestehen [74]. Insgesamt verfügt das Gerät über fünf Kanäle, damit parallele Tests durchgeführt werden können [75].

Von allen Patienten wurde Vollblut unter Steady-State Bedingungen mittels einer Venenpunktion gewonnen. Alle Patienten standen zum Zeitpunkt des Tests bereits unter der Therapie mit einer dualer Plättchenhemmung. Das Blut wurde wie für diese Analyse empfohlen in 4.0-ml Plastikröhrchen gefüllt, welche das Antikoagulans Lepirudin (25µg/ml, Hirudin-Blutsammelröhrchen) enthielten. Die Blutproben wurden für mindestens 30 Minuten bei Raumtemperatur gelagert, bevor die Plättchenfunktion getestet wurde. Dafür wurde das Vollblut im Verhältnis 1:2 mit 0.9%iger NaCl-Lösung verdünnt und für 3 Minuten in den Testküvetten bei 37°C gerührt. Danach wurden 6.4 µmol/l ADP hinzugegeben. Die Thrombozytenaggregation wurde dann für 5 Minuten kontinuierlich aufgezeichnet. Dabei erfolgte die Funktionsmessung nach dem Prinzip der Impedanzaggregometrie unter Verwendung mehrerer Elektroden (Multiple Electrode Aggregometry, MEA). Hierbei wurde der Impedanzanstieg, also der Anstieg des Wechselstromwiderstands, der durch die Anlagerung der Plättchen an die Elektroden entstand, unabhängig für jede Sensoreinheit registriert [74]. Durch den Abgleich der beiden Messwerte konnte somit gleichzeitig eine Plausibilitätskontrolle erfolgen [75]. Die gemessenen Werte wurden als Units (U) der Thrombozytenaggregation wiedergegeben. Sämtliche verwendete Materialien wurden vom Hersteller bezogen und alle Abläufe beim Testen der Plättchenfunktion wurden anhand eines standardisierten Protokolls durchgeführt. Somit konnte eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse sichergestellt werden.

3.7 Definitionen

In der vorliegenden Arbeit wurde die Assoziation der Plättchenreaktivität mit Blutungsereignissen und ischämischen Ereignissen in den ersten 30 Tagen nach Durchführung der TAVI untersucht.

3.7.1 Definition von hoher und niedriger Plättchenreaktivität

Mit Hilfe von Plättchenfunktionstests wie dem hier verwendeten Multiplate Analyzer kann eine Einschätzung der Plättchenreaktivität vorgenommen werden. 2010, bzw. 2013 in überarbeiteter Form, gelang es, ein Konsensdokument zur klinischen Bedeutung der Plättchenreaktivität bei PCI-Patienten zu erstellen. So

schlagen Tantry et al. darin unter anderem ein therapeutisches Fenster für die Plättchenhemmung vor, in dem sowohl das Risiko eines Blutungsereignisses als auch jenes eines ischämischen Ereignisses am niedrigsten sind [59, 76]. Eine hohe Plättchenreaktivität (high platelet reactivity, HPR) unter Therapie weist auf ein niedriges Ansprechen auf den gegebenen P2Y₁₂-Inhibitor hin. Per definitionem bestand eine HPR bei einer Thrombozytenaggregation von ≥ 46 U im Multiplate Analyzer. Eine niedrige Plättchenreaktivität (low platelet reactivity, LPR) wiederum spricht für ein verstärktes Ansprechen auf den P2Y₁₂-Inhibitor und war definiert als eine Thrombozytenaggregation ≤ 18 U im Multiplate Analyzer. Diese bereits vorher etablierten Cut-off Werte konnten kürzlich in einer großen kollaborativen Meta-Analyse bestätigt werden [58].

3.7.2 Definition der Blutungsereignisse

Die Blutungsereignisse nach der TAVI wurden gemäß des Valve Academic Research Consortium – 2 (VARC-2) klassifiziert [77]. Dieses Konsortium verfolgte das Ziel, durch die Vorgabe standardisierter Definitionen für Endpunkte die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen klinischen TAVI-Studien zu gewährleisten. Das VARC-2 unterteilt Blutungen in 3 Schweregrade und bedient sich dabei der standardisierten Blutungsdefinitionen des Bleeding Academic Research Consortium (BARC) [78]. Folgende Blutungen werden unterschieden:

a) „Minor“ (leichte) Blutung: Dieser Grad beschreibt jede Blutung, die klinisch der Erwähnung bedarf, aber keinem der höheren Grade zuzuordnen ist. Darunter fällt beispielsweise ein Hämatom an der femoralen Zugangsstelle. Der Grad entspricht einer Blutung Typ 2 oder abhängig von der Schwere auch 3a nach BARC.

b) „Major“ (schwere) Blutung: Dieser Grad entspricht dem BARC-Typ 3a. Darunter versteht man eine klinisch sichtbare Blutung, die entweder mit einem Abfall des Hämoglobins $\geq 3.0\text{g/dl}$ einhergeht *oder* die Transfusion von 2 oder 3 Erythrozytenkonzentraten notwendig macht *oder* eine Hospitalisierung *oder* eine permanente Schädigung verursacht *oder* einer chirurgischen Therapie bedarf. Dabei dürfen die Kriterien des nächsthöheren Grades nicht erfüllt sein.

c) „Life-threatening or disabling“ (lebensbedrohliche oder beeinträchtigende) Blutung: Hierbei wird entweder eine zum Tode führende Blutung (BARC Typ 5) gefordert *oder* eine Blutung in einem entscheidenden Organ (wie z.B. intrakraniell

oder intraokulär) entsprechend BARC Typ 3b und 3c *oder* eine Blutung, welche einen hypovolämischen Schock oder eine starke katecholaminpflichtige Hypotonie auslöst (BARC Typ 3b) *oder* eine offene Blutungsquelle mit einem Abfall des Hämoglobins >5g/dl bzw. der Transfusion von mehr als 4 Erythrozytenkonzentraten.

3.7.3 Definition der ischämischen Ereignisse

Als ischämische Ereignisse wurden Tod jeglicher Ursache, Herzinfarkt und Schlaganfall definiert.

Zur Diagnose eines Herzinfarkts mussten die Kriterien des dritten ESC-Konsensusdokuments [79] erfüllt sein. Hierzu zählte vorrangig der Anstieg bzw. Abfall eines Herzenzyms (präferenziell kardiales Troponin) mit mindestens einem Wert über dem 99. Perzentil. Zusätzlich musste mindestens einer der folgenden Punkte erfüllt sein:

- Typische klinische Beschwerden als Zeichen einer Ischämie wie Dyspnoe oder Angina pectoris
- Neu aufgetretene ST-Strecken-T-Wellen-Veränderungen oder neu aufgetretener Linksschenkelblock
- Auftreten pathologischer Q-Zacken im EKG
- Hinweise in der Bildgebung für einen akuten Untergang vitalen Myokardgewebes oder neu aufgetretene regionale Wandbewegungsstörungen
- Angiographisch oder autoptisch nachgewiesener intrakoronarer Thrombus.

Die Definition eines Schlaganfalls erfolgte entsprechend des Konsensus-Dokuments der American Heart Association (AHA) und der American Stroke Association (ASA) [80]. Für einen ischämischen Schlaganfall bedurfte es vorrangig neu aufgetretener neurologischer Symptome (z.B. Hemiparese oder Bewusstseinsveränderung) mit einer Dauer über 24 Stunden sowie Hinweise auf einen Infarkt in der Bildgebung bzw. Infarktnachweise durch die Pathologie.

3.8 Datenerhebung

3.8.1 Laborwerte und Basischarakteristika

Zunächst wurden alle 1342 Patienten, bei denen im Klinikum der Universität München im betrachteten Zeitraum eine TAVI durchgeführt wurde, näher analysiert. Von allen Patienten wurden während des Klinikaufenthalts mit dem klinikinternen Informationssystem LAMP (SAP SE, Walldorf, Deutschland) bestimmte Labordaten gesammelt und in einer Exceltabelle (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) zusammengeführt. Diese Werte umfassten:

- Plättchenreaktivität unter dualer Plättchenhemmung im Multiplate Analyzer
- Hämoglobin (Hb) vor sowie 8, 16, 24, 48 und 72 Stunden nach TAVI
- Troponin vor sowie 8, 16, 24, 48 und 72 Stunden nach TAVI
- Kreatinkinase (CK) vor sowie 8, 16, 24, 48 und 72 Stunden nach TAVI
- Kreatinkinase vom Muscle Brain Typ (CK-MB) vor sowie 8, 16, 24, 48 und 72 Stunden nach TAVI
- Kreatinin vor sowie 8, 16, 24, 48 und 72 Stunden nach TAVI
- Harnstoff vor sowie 8, 16, 24, 48 und 72 Stunden nach TAVI
- C-reaktives Protein (CRP) vor sowie 8, 16, 24, 48 und 72 Stunden nach TAVI
- Interleukin 6 (IL-6) vor sowie 8, 16, 24, 48 und 72 Stunden nach TAVI
- Procalcitonin (PCT) vor sowie 8, 16, 24, 48 und 72 Stunden nach TAVI
- BNP (Brain Natriuretic Peptide) und proBNP vor sowie 8, 16, 24, 48 und 72 Stunden nach TAVI
- Leukozyten vor sowie 8, 16, 24, 48 und 72 Stunden nach TAVI
- Thrombozyten vor sowie 8, 16, 24, 48 und 72 Stunden nach TAVI.

Da für die vorliegende Arbeit der Fokus auf die Plättchenreaktivität und ihre Bedeutung gelegt werden sollte, wurde im Folgenden das zu untersuchende Patientengut auf diejenigen Patienten eingegrenzt, von denen Messwerte zur Plättchenreaktivität unter dualer Plättchenhemmung vorhanden waren. Für die somit verbleibenden 146 Patienten wurden nun weitere Daten akquiriert. Diese entstammten den Patientenakten, den Intensivbögen sowie der klinikeigenen Datenbank des Herzkatheterlabors (DIMARS).

Die Daten umfassten für jeden Patienten die Basischarakteristika Geburtsdatum, Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI, NYHA-Klassifikation, Herzrhythmus, linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) sowie Vorerkrankungen und vorherige Eingriffe (im Speziellen: Diabetes mellitus, Koronararterien-Bypass-Operationen,

PCI, koronare Herzerkrankung und Herzinfarkt). Zusätzlich wurden die eingesetzte Klappenprothese und Klappengröße erfasst.

3.8.2 Risikoscores: STS-Score und EuroSCORE II

Zur Einschätzung des operativen Risikos der Patienten wurden jeweils der STS-Score und der EuroSCORE II berechnet.

Der STS-Score wurde ursprünglich von der internationalen Gesellschaft der Thoraxchirurgen in den 1990er Jahren zur Evaluation des Risikos bei Koronararterien-Bypass-Operationen entwickelt. In den darauffolgenden Jahren kamen Risikomodelle für den alleinigen Ersatz von Aortenklappen bzw. Mitralklappen sowie für die gleichzeitige Bypass- und Klappenersatzoperation hinzu. Damit stehen nun insgesamt drei grundlegende Modelle zur Verfügung.

Die aktuellste Version des STS-Scores wurde 2008 publiziert und berücksichtigt neuere Patientendaten, die bis Ende Dezember 2006 gesammelt wurden [81].

Die Berechnung erfolgte für alle Patienten durch Eingabe aller Angaben in den online verfügbaren Rechner auf der offiziellen Website (<http://riskcalc.sts.org>).

Für den Aortenklappenersatz berücksichtigt der STS-Score im Detail folgende Parameter:

Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Ejektionsfraktion, Herzinsuffizienz in den letzten 14 Tagen, ethnologische Herkunft, dialysepflichtiges Nierenversagen, Höhe des Kreatininwerts, kardiologische Beschwerden wie z.B. Angina pectoris bei Aufnahme und zum Zeitpunkt der Operation, vorbestehender Herzinfarkt mit Zeitabstand zur Operation, Herzrhythmusstörungen und nochmals explizit Vorhofflimmern, chronische Lungenerkrankungen (z.B. COPD), zerebrovaskuläre Erkrankungen allgemein, vorhergehende Schlaganfälle, periphere arterielle Verschlusskrankheit (paVK), Diabetes mellitus, Therapie des Diabetes (z.B. orale Antidiabetika, Insulin), arterielle Hypertonie, immunsuppressive Therapie, Endokarditis (aktiv oder behandelt), koronare Herzerkrankung mit Anzahl der betroffenen Gefäße und prozentuale Stenose des Hauptstamms der linken Koronararterie, Dringlichkeit der OP, Reanimation innerhalb der letzten Stunde oder 24 Stunden vor OP, kardiogener Schock zum OP-Zeitpunkt oder innerhalb der letzten 24 Stunden, NYHA-Klassifikation, Gebrauch einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP), Katecholaminpflichtigkeit, vorherige kardiale Interventionen allgemein, PCI mit Abstand zur OP, Mitralklappenvitium allgemein, Mitralklappenstenose, Aortenvitium allgemein,

Aortenklappenstenose, Mitralklappeninsuffizienz mit Schweregrad, Trikuspidalklappeninsuffizienz mit Schweregrad, Aortenklappeninsuffizienz mit Schweregrad, Anzahl der vorherigen herzchirurgischen Eingriffe, vorherige Bypass-Operation sowie vorheriger Herzklappenersatz.

Als weiterer Risikoscore diente der EuroSCORE II. Der für den europäischen Raum von Nashef et al. entwickelte Score konnte sich bereits in seiner ersten Version als (additiver) EuroSCORE I schnell etablieren [82, 83]. 2003 wurde als aktualisiertes Modell der logistische EuroSCORE I vorgestellt, der eine verbesserte Einschätzung für Patienten mit hohem OP-Risiko liefern sollte [84]. 2011 wurde schließlich der aktuell gültige EuroSCORE II implementiert, um dem insgesamt sinkenden Operationsrisiko gerecht zu werden und das deswegen zuvor tendenziell überschätzte OP-Risiko realistischer darzustellen [85]. Der EuroSCORE II ist ebenfalls als Rechner online auf der offiziellen Website (<http://www.euroscore.org/calc.html>) verfügbar und verwendet folgende Parameter:

Alter, Geschlecht, Niereninsuffizienz, extrakardiale Arteriopathie, eingeschränkte Mobilität, vorherige herzchirurgische Operation, chronische Lungenerkrankung (z.B. COPD), aktive Endokarditis, kritischer präoperativer Status, insulinpflichtiger Diabetes, NYHA-Klassifikation, Angina pectoris in Ruhe entsprechend CCS (Canadian Cardiovascular Society) Grad IV, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Herzinfarkt innerhalb der letzten 90 Tage, pulmonale Hypertonie, Dringlichkeit der OP, Art und Umfang der OP sowie Operation an der thorakalen Aorta.

3.8.3 Patientenmedikation

Bei der Medikation der Patienten wurden die Gabe folgender Medikamente in die Analyse einbezogen:

- ASS bei Aufnahme und Entlassung
- P2Y₁₂-Inhibitoren bei Aufnahme und Entlassung sowie Loading vor der TAVI (Einmalgabe einer hohen Dosis der P2Y₁₂-Inhibitoren zum schnellen Erreichen eines relevanten Wirkspiegels)
- Marcumar oder direkte orale Antikoagulantien (DOAG) bei Aufnahme und Entlassung
- ACE-Inhibitoren bei Entlassung
- AT₁-Antagonisten bei Entlassung

- Nitrate bei Entlassung
- Betablocker bei Entlassung
- Kalziumantagonisten bei Entlassung
- Insulin bei Entlassung
- oralen Antidiabetika bei Entlassung
- Diuretika bei Entlassung
- Statine bei Entlassung
- Thyroxin bei Entlassung
- Protonenpumpeninhibitoren (PPI) bei Entlassung.

3.8.4 Follow-Up

Das routinemäßige Follow-Up erfolgte mittels Telefoninterviews oder ambulanter Kontrolluntersuchungen 30 Tage nach Durchführung der TAVI. Dabei wurde das Auftreten folgender Komplikationen während dieses Zeitraums eruiert:

- paravalvuläre Insuffizienz
- Tod mit Datum, Abstand zur TAVI und Todesursache
- zerebrovaskuläre Komplikationen mit Datum, Abstand zur TAVI und Ursache
- Blutungsereignisse mit Lokalität, Datum, Abstand zur TAVI, Hb-Abfall, Therapie, Gabe und Anzahl von Erythrozytenkonzentraten, Ursache und resultierende BARC-Klassifikation
- Intubationspflichtigkeit
- Herzinfarkt mit Datum und Abstand zur TAVI
- Gefäßkomplikationen mit Datum
- Transfusion von Thrombozytenkonzentraten mit Datum und Anzahl sowie absoluter Thrombozytenzahl.

3.9 Statistische Analyse

Die statistischen deskriptiven Basisdaten werden im Ergebnisteil als Häufigkeiten und Prozentangaben für kategoriale Variablen dargestellt sowie als Mittelwerte \pm Standardabweichung oder Median (Interquartilsabstand) für stetige Variablen.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests für kategoriale Daten beurteilt. Der Kolmogorov-Smirnov-Test wurde verwendet, um die Normalverteilung der stetigen Daten zu überprüfen. Die Daten zur Plättchenfunktion waren nicht normalverteilt und wurden deshalb gruppenübergreifend mit dem zweiseitigen Mann-Whitney-U-Test für

unverbundene Stichproben verglichen. Ein monovariates Cox-Regressionsmodell wurde verwendet, um auf einen Zusammenhang zwischen dem Status der Plättchenreaktivität sowie VARC-2 Blutungen und den kombinierten ischämischen Ereignissen zu testen. In einem separaten multivariaten Modell wurde die VARC-2 Blutung als abhängige Variable definiert. Unabhängige Variablen waren ein LPR Status und das Patientenalter. Das Alter stellte hierbei eine zentrale Variable dar, da es über verschiedene Studien hinweg einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Blutungsereignissen nach TAVI hatte [30, 86-89]. Es wurden jeweils die Hazard Ratio (HR) und das dazugehörige 95% Konfidenzintervall (CI) berechnet. Mit Hilfe einer Receiver-Operating-Characteristic (ROC)-Kurve wurde untersucht, in wie fern der Plättchenfunktionstest dazu geeignet ist, zwischen Patienten mit und ohne Blutungsereignissen innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff zu unterscheiden. Der optimale Cut-Off-Wert wurde berechnet, indem der Wert für die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation ermittelt wurde, welcher die höchste Sensitivität und Spezifität speziell für die TAVI Population aufwies. Für alle durchgeführten statistischen Analysen galt ein p-Wert <0.05 als signifikant. Sämtliche Analysen wurden mit dem R Softwarepaket Version 3.0.2 (R Statistical Software, Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation und prozedurale Patientencharakteristika

Im Zeitraum von Oktober 2012 bis Juni 2015 wurde am Klinikum der Universität München (Medizinische Klinik I) bei insgesamt 720 Patienten eine transfemorale TAVI durchgeführt. Bei 146 dieser Patienten lag zusätzlich eine Plättchenfunktionsmessung unter dualer antithrombozytärer Therapie zum Zeitpunkt der TAVI vor, sodass diese in die weiteren Analysen einbezogen wurden.

Im Folgenden sollen kurz die wesentlichen Basischarakteristika der 146 Patienten und Informationen zu den durchgeführten Eingriffen dargelegt werden (siehe auch Abbildung 4 sowie Tabelle 1 im Anhang).

Das mittlere Alter der untersuchten Patientenkohorte lag bei 81.0 (Standardabweichung (SD) \pm 8.4) Jahren. 83 Patienten (56.8%) waren Männer. Der mittlere Body Mass Index (BMI, kg/m^2) betrug 25.8 (SD \pm 4.4). Bei 41 Patienten (28.1%) lag ein Diabetes mellitus vor. Eine koronare Herzerkrankung (KHK) konnte bei 133 Patienten (91.1%) festgestellt werden. 19 Patienten (13%) hatten in der Vorgeschichte bereits eine Koronararterien-Bypass-Operation (CABG). Bei 89 Patienten (61.0%) gab es perkutane Koronarinterventionen in der Vorgeschichte. 35 Patienten (24.0%) hatten zuvor bereits einen Herzinfarkt erlitten. Der zur Risikostratifikation berechnete EuroSCORE II lag im Mittel bei 13.3 (SD \pm 10.6) und der STS-Score bei 7.7 (SD \pm 8.7). Von den verwendeten Klappenprothesen waren 126 (86.3%) ballonexpandierbar und 20 (13.7%) selbstexpandierend. Der am häufigsten verwendete P2Y₁₂-Inhibitor war Clopidogrel (139 Patienten, 95.2%). Bei 4 Patienten (2.7%) kam Prasugrel und bei 3 Patienten (2.1%) Ticagrelor zur Anwendung.

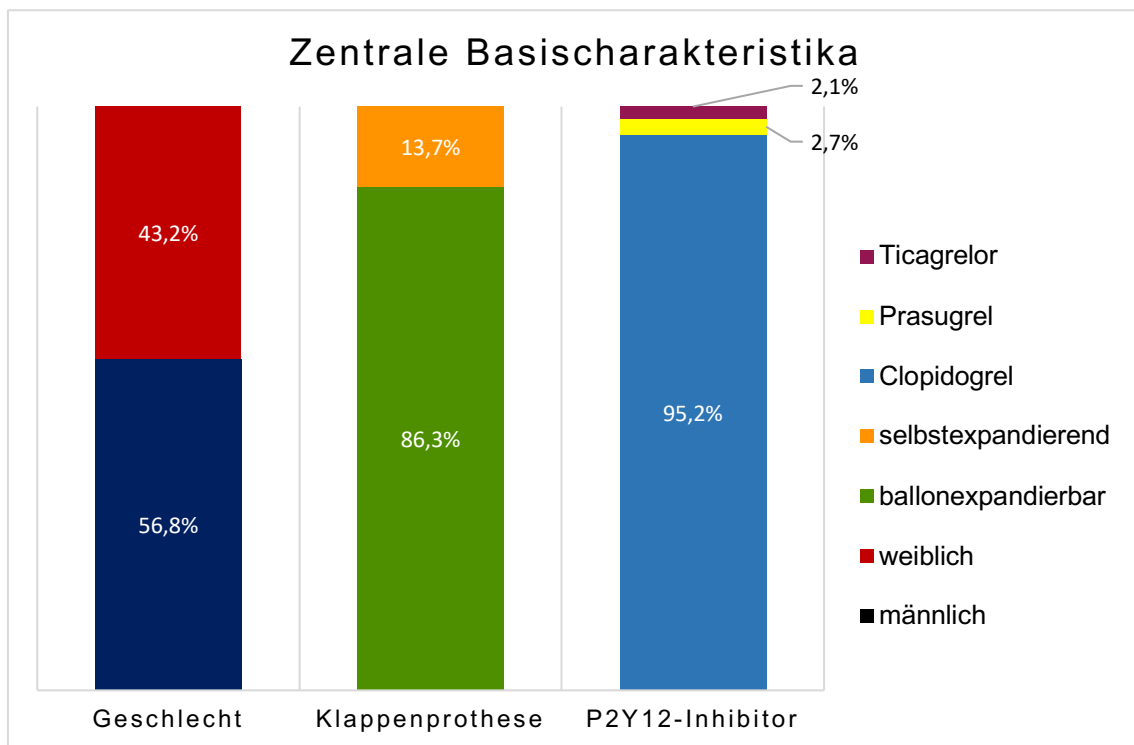


Abbildung 4: Zentrale Basischarakteristika der Patienten.

4.2 Aufgetretene Ereignisse unter allen Patienten

Das klinische 30-Tages-Follow-Up bestand aus ambulanten Kontrolluntersuchungen oder Telefoninterviews und ist bei allen Patienten vorhanden (entsprechend einer Follow-Up-Rate von 100%). Innerhalb der ersten 30 Tage verstarben 4 Patienten. Damit lag die Gesamtmortalität für diesen Zeitraum bei 2.7%. Darüber hinaus konnten 4 Herzinfarkte sowie 4 Schlaganfälle beobachtet werden. Die kombinierte kumulative Inzidenz der Todesfälle, Herzinfarkte und Schlaganfälle in der gesamten Kohorte lag dementsprechend bei 7.5%. Insgesamt konnten 52 VARC-2 Blutungsereignisse festgestellt werden, von denen 27 als „minor“ (leicht), 20 als „major“ (schwer) und 5 als „life-threatening“ (lebensbedrohlich) klassifiziert wurden. Demzufolge waren 35.6% der Patienten von einer VARC-2 Blutung betroffen. Abbildung 5 gibt eine Übersicht aller registrierten Ereignisse.

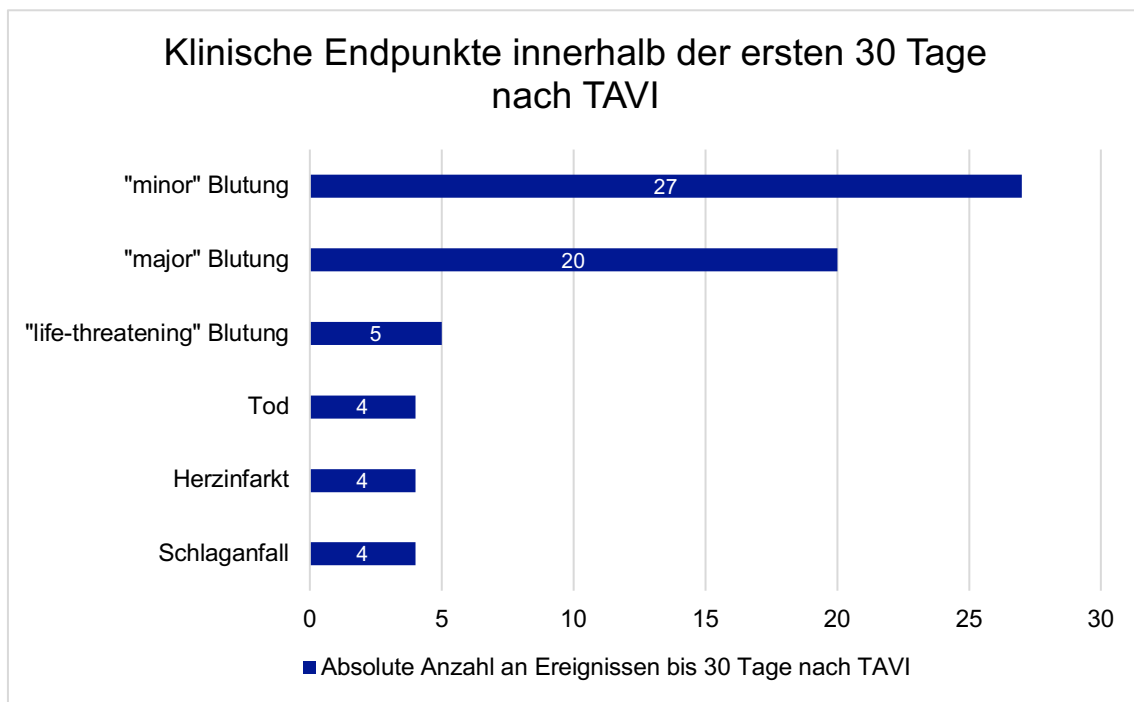


Abbildung 5: Klinische Endpunkte innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI

Innerhalb der Untergruppe der Patienten, die mit potenten P2Y₁₂-Inhibitoren (Prasugrel oder Ticagrelor, 7 Patienten) behandelt wurden, fand sich ein VARC-2 Blutungsereignis. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Inzidenzen von VARC-2 Blutungen zwischen den Patienten, die mit Clopidogrel behandelt wurden, und jenen, die potente P2Y₁₂-Inhibitoren erhielten (36.7% für Clopidogrel versus 14.3% für potente P2Y₁₂-Inhibitoren; p=0.23).

4.3 Einfluss der Plättchenreaktivität auf die klinischen Endpunkte

Der mediane [Interquartilsabstand] ADP-induzierte Thrombozytenaggregationswert unter Behandlung lag bei 17 [10.25-24.75] Units (U). Eine HPR (≥ 46 U), welche das Nichterreichen einer adäquaten Plättchenhemmung widerspiegelt, zeigte sich bei 18 Patienten (12% aller Patienten). Eine LPR (≤ 18 U), welche ein verstärktes Ansprechen auf ADP-Rezeptorinhibitoren widerspiegelt, fand sich wiederum bei 79 Patienten. Dies entspricht 54% der Studienpopulation.

4.3.1 LPR und Blutungsereignisse

Die Inzidenz der VARC-2 Blutungen erwies sich bei Patienten mit LPR als signifikant höher im Vergleich zu Nicht-LPR-Patienten (36 [45.6%] versus 16 [23.9%] Ereignisse, HR 2.10, 95% CI 1.17 – 3.79; p=0.01). Abbildung 6

veranschaulicht die kumulative Inzidenz der Blutungsereignisse im zeitlichen Verlauf in den beiden Gruppen von Patienten mit und ohne LPR-Status.

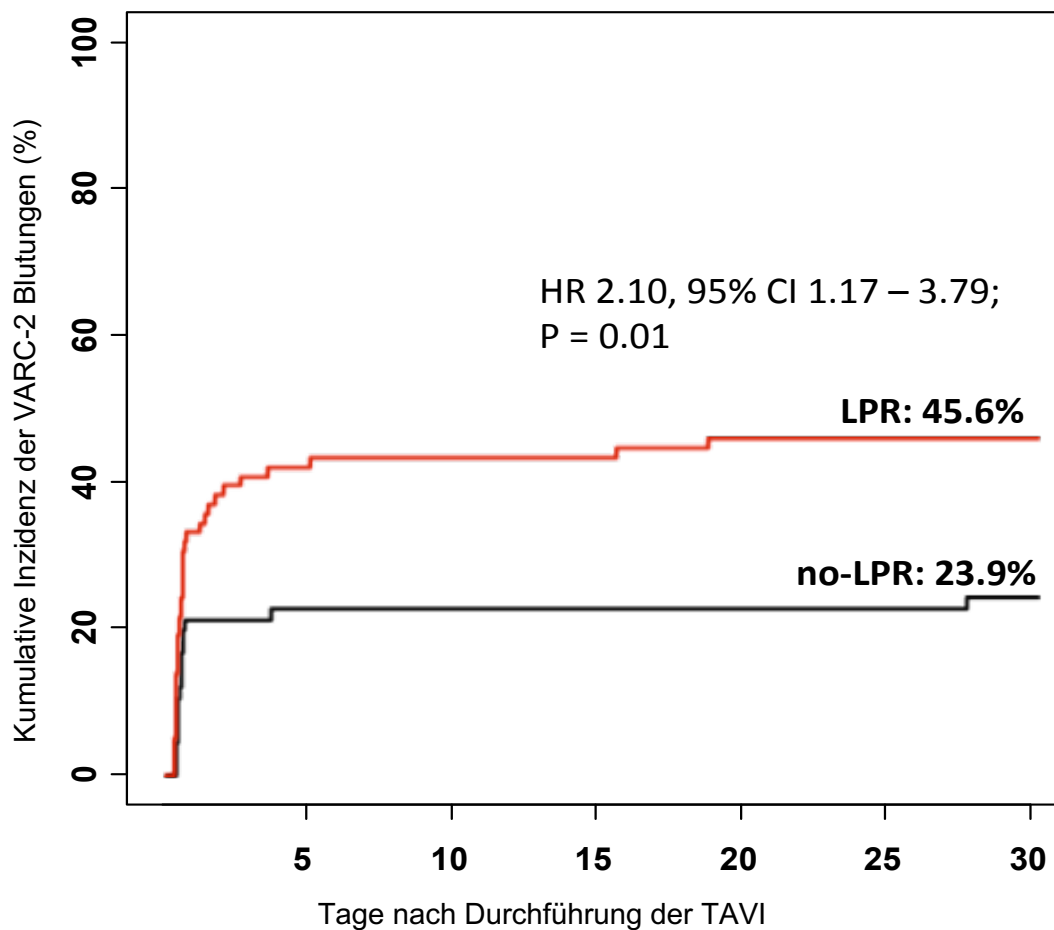


Abbildung 6: Die Kaplan Meier Kurve zeigt die Inzidenz an VARC-2 Blutungsereignissen während der 30-tägigen Follow-up-Periode in Abhängigkeit von der Plättchenreaktivität unter der Behandlung mit dualer Plättchenhemmung. Es wird zwischen Patienten mit LPR (rote Linie) und ohne LPR (schwarze Linie) unterschieden. CI = Konfidenzintervall; LPR = niedrige Plättchenreaktivität unter Behandlung; HR = Hazard Ratio; VARC = Valve Academic Research Consortium

In einer altersbereinigten multivariaten Analyse erwies sich ein LPR Status als unabhängig mit VARC-2 Blutungsereignissen nach 30 Tagen assoziiert (HR_{adj} 2.06, 95% CI 1.14 – 3.71; $p=0.02$).

In Übereinstimmung mit dem Phänotyp der Plättchenreaktivität fanden sich bei Patienten mit VARC-2 Blutungsereignissen ($n=52$) im Vergleich zu Patienten ohne Blutungsereignis ($n=94$) signifikant niedrigere ADP-induzierte

Thrombozytenaggregationswerte (Median [Interquartilsabstand]) (14 [10.0 – 20.5] U versus 20 [13.0 – 33.5]; $p < 0.001$). Abbildung 7 veranschaulicht die Verteilung der Messwerte in den zwei verschiedenen Patientengruppen.

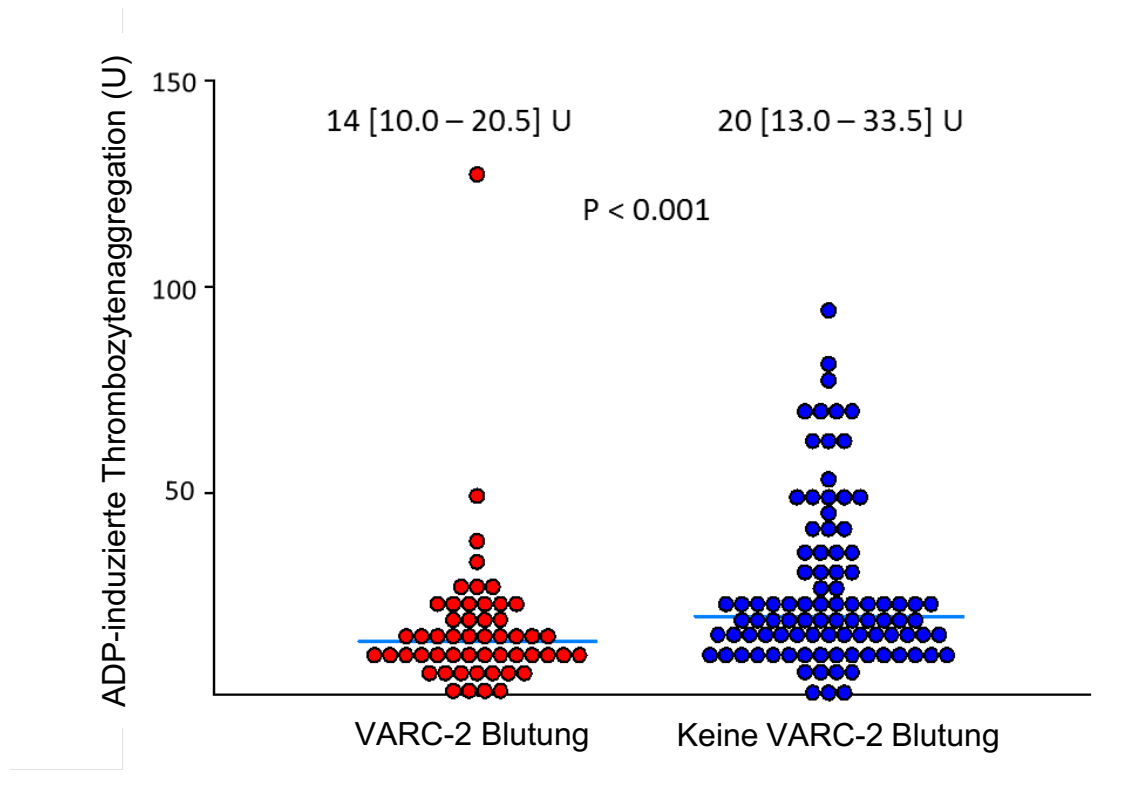


Abbildung 7: Verteilung der ADP-induzierten Thrombozytenaggregationswerte in der gesamten Population im Hinblick auf die VARC-2 Blutungsereignisse. Die blauen Linien zeigen die medianen ADP induzierten Thrombozytenaggregationswerte. ADP = Adenosindiphosphat; VARC = Valve Academic Research Consortium; U = Units.

Gemäß der ROC-Analyse lag der optimale Cut-Off-Wert für die Vorhersage von VARC-2 Blutungsereignissen in dieser TAVI Studienpopulation bei 14.5 U (siehe Abbildung 8). Bei diesem Cut-Off-Wert hatte die Aggregometrie mittels multipler Elektroden eine Sensitivität von 58%, eine Spezifität von 72%, eine Fläche unter der Kurve der ROC-Kurve von 0.68 (95% CI 0.60 – 0.77; $p < 0.001$), einen positiv prädikativen Wert von 53.6% und einen negativ prädikativen Wert von 75.6%. Eine Cox-Regression für den aus der ROC-Analyse abgeleiteten Cut-Off-Wert ergab ein um mehr als das 2.5fache erhöhtes Risiko für einen LPR-Status und VARC-2 Blutungsereignisse (HR 2.60, 95% CI 1.50 – 4.51; $p = 0.0007$).

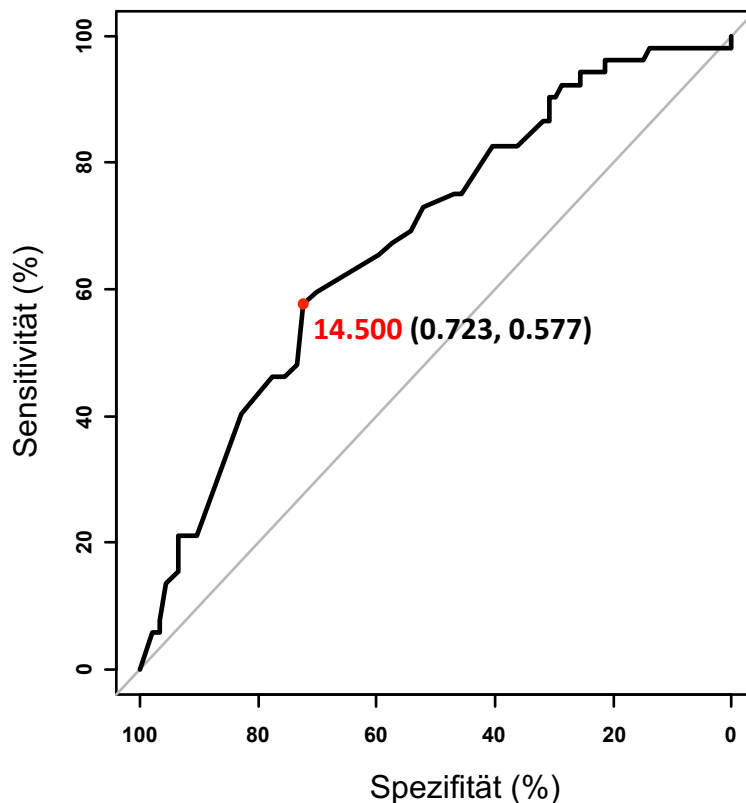


Abbildung 8: ROC-Kurve für die ADP-induzierte Plättchenreaktivität und die Inzidenz der VARC-2 Blutungsereignisse während des 30-tägigen Follow-up-Zeitraums. Es wurde eine Fläche unter der Kurve von 0.68 beobachtet ($p=0.0003$).

4.3.2 HPR und ischämische Ereignisse

Wie in Abbildung 9 veranschaulicht konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit HPR-Status und Patienten ohne HPR-Status bezogen auf den kombinierten ischämischen Endpunkt festgestellt werden. Dieser Endpunkt war definiert als Kombination der Ereignisse Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall bis 30 Tage nach der TAVI (1 [5.6%] versus 10 [7.8%] Ereignisse, HR 0.70, 95% CI 0.09 – 5.47; $p=0.73$).

Bei jeweils einzelner Betrachtung der Komponenten des kombinierten Endpunkts war eine hohe Plättchenreaktivität (HPR) ebenfalls nicht mit dem 30-Tages-Risiko von Tod ($p=0.45$), Schlaganfall ($p=0.45$) oder Herzinfarkt ($p=0.43$) assoziiert.

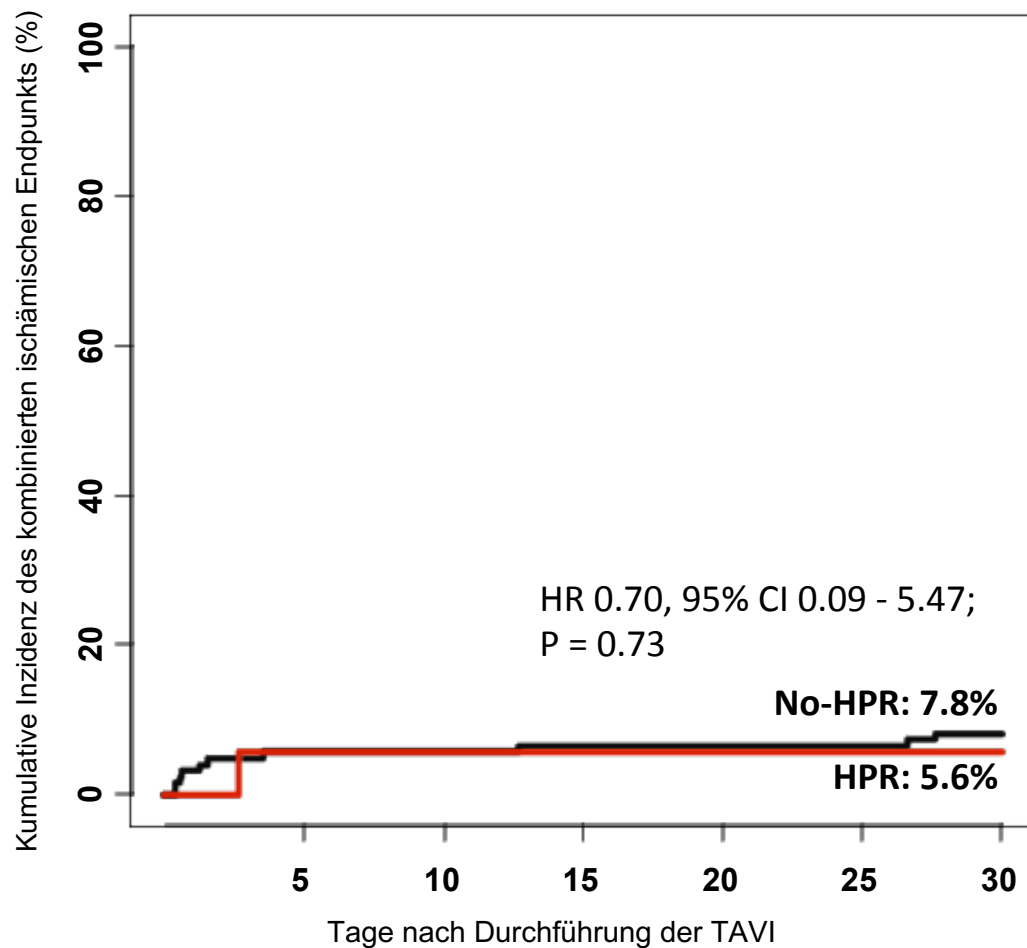


Abbildung 9: Die Kaplan Meier Kurve zeigt die Inzidenz des kombinierten ischämischen Endpunkts (zusammengesetzt aus Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall) während der 30-tägigen Follow-up-Periode in Abhängigkeit von der Plättchenreaktivität unter der Behandlung mit dualer Plättchenhemmung. Es wird zwischen Patienten mit HPR (rote Linie) und ohne HPR (schwarze Linie) unterschieden. CI = Konfidenzintervall; HPR = hohe Plättchenreaktivität unter Behandlung; HR = Hazard Ratio.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der zentralen Ergebnisse

Die bisher vorhandenen Daten zum prädiktiven Nutzen der Plättchenfunktionstestung bei TAVI Patienten sind begrenzt. In Anbetracht des weiterhin hohen Risikos von periprozeduralen und frühen postprozeduralen Blutungsereignissen bei gebrechlichen und multimorbiden TAVI Patienten wäre es sinnvoll, Modelle zur Einschätzung des Blutungsrisikos zu entwickeln und zu testen. Wenn solche Modelle Einzug als klinische Entscheidungshilfe zur Behandlung von TAVI Patienten fänden, könnten sie das Potential haben, auf deren klinischen Verlauf positiv einzuwirken. Nachdem der Fokus in dieser Arbeit auf den Blutungskomplikationen lag, wurde untersucht, ob die Höhe der ADP-induzierten Plättchenreaktivität unter dualer antithrombozytärer Therapie als Prädiktor für frühe Endpunkte nach TAVI geeignet ist.

Das zentrale Ergebnis der Studie besteht darin, dass ein verstärktes Ansprechen auf Thrombozytenaggregationshemmer, entsprechend einer niedrigen Plättchenreaktivität unter Behandlung (LPR), sowohl in bereinigten als auch unbereinigten Analysen signifikant mit Blutungsereignissen nach TAVI einherging. Im Gegensatz dazu konnte bei Vorliegen einer hohen Plättchenreaktivität (HPR), welche das Nichterreichen einer adäquaten Plättchenhemmung widerspiegelt, kein signifikanter Zusammenhang mit unerwünschten ischämischen Ereignissen einschließlich Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall festgestellt werden.

5.2 Publikationen mit ähnlicher Fragestellung

Bis heute finden sich in der Literatur nur spärlich Daten zu einem möglichen Zusammenhang zwischen niedriger Plättchenreaktivität und Blutungsereignissen nach TAVI. Eine kleine Pilotstudie mit 32 japanischen TAVI Patienten stellte fest, dass eine niedrige Plättchenreaktivität auf einem anderen Gerät zur Messung der Plättchenfunktion (VerifyNow P2Y12) bei mehr als einem Drittel der Patienten vorlag. Gleichzeitig war diese mit dem Auftreten von Blutungsereignissen assoziiert [90]. Die hier vorgestellten Ergebnisse entstammen allerdings einer signifikant größeren Studienpopulation in einem TAVI Zentrum mit hohem Patientenumsatz und sind dadurch deutlich robuster.

Eine kürzlich erschienene Studie aus Polen untersuchte ebenfalls die Rolle der Plättchenreaktivität unter dualer antithrombozytärer Therapie bei 100 Patienten nach TAVI [91]. In dieser Studie fand sich eine niedrige Plättchenreaktivität bei 40% der Patienten. Ebenso zeigte sich bei den Patienten ein erhöhtes Auftreten von Blutungsereignissen vor allem während des Eingriffs und im frühen postinterventionellen Verlauf. Die Studie aus Polen untersuchte bereits eine deutlich größere Studienpopulation als die Studie aus Japan. Nichtsdestotrotz wurden dort fast ein Drittel weniger Patienten als in der hier vorgestellten Studie betrachtet, was eine geringere statistische Aussagekraft impliziert. Zudem erfolgte die Messung der Plättchenreaktivität dort ebenfalls mit dem VerifyNow-Gerät. Andere Studien mit dem hier verwendeten Multiplate Analyzer wurden zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht veröffentlicht.

5.3 Inzidenz von Blutungsereignissen

In Übereinstimmung mit vorhergehenden Studien konnten verglichen mit ischämischen Ereignissen mehr als fünf Mal so viele Blutungsereignisse beobachtet werden. Schon allein diese Feststellung betont die Notwendigkeit, insbesondere Risikomodelle zur Blutungsvorhersage bei TAVI Patienten zu implementieren.

In der hier untersuchten Studienpopulation waren mit 35.6% über ein Drittel der Patienten von einer VARC-2 Blutung betroffen. Im Gegensatz zu Patienten nach perkutaner Koronarintervention liegen die Gesamtraten für Blutungsereignisse nach TAVI besonders hoch und übersteigen in großen Studien häufig 30%. Beachtenswert ist hierbei, dass schwere Blutungsereignisse einen starken Prädiktor sowohl für die akute als auch für die längerfristige Mortalität im Anschluss an TAVI-Eingriffe darstellen [33-36, 92, 93]. Dies ist sicherlich auch der Tatsache geschuldet, dass es sich bei TAVI Patienten zumeist um ältere und multimorbide Patienten mit eingeschränkter Hämostase handelt. Diese verfügen über verminderte Kompensationsmechanismen und kommen für viele Therapieoptionen, auch im Rahmen von Blutungsereignissen, aufgrund ihrer Konstitution nicht mehr in Frage. Folglich scheint die Implementierung von Algorithmen zur Risikovorhersage von klinisch relevanten Blutungen für diese spezifische Patientenkohorte von besonderer Bedeutung zu sein.

5.4 Inzidenz von ischämischen Ereignissen

Mit 7,5% der Studienpopulation war nur ein verhältnismäßig kleiner Anteil der Patienten von ischämischen Ereignissen innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI betroffen.

Die häufigsten beobachteten ischämischen Ereignisse nach TAVI stellen ischämische Schlaganfälle dar. Bildstudien haben ergeben, dass neue ischämische zerebrale Schäden nach TAVI normalerweise an mehreren Lokalisationen auftreten. Dabei sind oft beide Gefäßterritorien und beide Großhirnhemisphären betroffen. Das spricht stark für eine embolische Ursache der Ischämie während des Einsetzens der Klappe und eben nicht für einen thrombotischen Ursprung [94-99]. Dies belegt auch die Studie von Van Mieghem et.al. aus dem Jahr 2013, bei der das während der TAVI freigesetzte embolische Material mittels eines Filters aufgefangen und anschließend histologisch untersucht wurde. Der Großteil des Materials bestand aus kalzifizierten Teilen der nativen Klappe oder der Aorta [100]. Folglich scheinen mechanische Interaktionen zwischen der Klappenprothese und der kalzifizierten nativen Klappe bedeutsam zu sein. Zusammen mit Manövern während der Handhabung von Katheter und Zuführsystem spielen sie eine deutlich größere Rolle als die Höhe der Plättchenaktivierung und Thrombozytenaggregation. Damit übereinstimmend konnten große Meta-Analysen keinen Zusammenhang zwischen der gewählten antithrombotischen Therapie nach TAVI und der Rate an Schlaganfällen [93, 94, 99, 101] oder Herzinfarkten [93, 102] finden. Daraus wurde geschlussfolgert, dass das Auftreten dieser Ereignisse primär mit prozeduralen Faktoren zusammenhängt.

Diese Erkenntnis stellt einen möglichen Ansatzpunkt zur Prävention von ischämischen Ereignissen nach TAVI dar. Die Optimierung der Implantationstechnik, z.B. durch ein schonenderes Sprengen der kalzifizierten Klappe oder durch die standardmäßige Verwendung eines Filters zur Verhinderung von Embolien, könnte großes Potential zur Risikoreduktion bieten. Es erscheint ferner sinnvoll, TAVIs primär in speziellen zertifizierten Zentren durchzuführen. Durch eine kontinuierlich hohe Anzahl an Eingriffen verfügen sie über die nötige Erfahrung, um ein möglichst komplikationsarmes Einbringen der Klappenprothesen sicherstellen.

5.5 LPR und Blutungsereignisse

In der untersuchten Studienpopulation zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer niedrigen Plättchenreaktivität unter dualer antithrombozytärer Therapie und dem Auftreten von Blutungsereignissen.

Obwohl die Gesamtinzidenz der Ereignisse abweichen mag, liegen bei der Durchführung einer TAVI und einer PCI ähnliche Blutungsquellen und Blutungsmechanismen vor. Dazu zählen unter anderem Blutungen an der Zugangsstelle und gastrointestinale Blutungen. Dementsprechend erscheint die beobachtete Assoziation von einem LPR-Status der Patienten und Blutungsereignissen nach TAVI nachvollziehbar. Tatsächlich gelingt es mit dieser Studie, einen zuvor bereits für PCI Patienten belegten deutlichen Zusammenhang auf die TAVI Population auszuweiten.

Ein Ansatzpunkt zur Reduktion von iatrogenen Blutungsquellen nach TAVI stellt sicherlich die Verwendung von Schleusen mit niedrigerem Profil sowie von kleineren Führungskathetern dar. Dieser Trend ist aktuell schon erkennbar und wird sich wohl weiter fortsetzen, da die TAVI als verhältnismäßig neues Verfahren noch Entwicklungspotential bieten dürfte.

Mit 54% zeigte ein auffallend großer Teil der untersuchten Studienpopulation eine niedrige Plättchenreaktivität unter dualer antithrombozytärer Therapie. Der Anteil war nochmals deutlich höher als in den bereits angeführten japanischen und polnischen Studien. So handelt es sich bei TAVI Patienten mit LPR-Status nicht etwa um einen zu vernachlässigenden Bruchteil, sondern in der hier vorgestellten Studie sogar um die Mehrheit der Studienpopulation. Vor dem Hintergrund der hohen Inzidenz an Blutungsereignissen bei gleichzeitigem LPR-Status verdeutlicht diese Tatsache die Notwendigkeit und den möglichen Nutzen einer standardmäßigen Plättchenfunktionstestung zur Risikoevaluation.

5.6 Aktuelle Entwicklungen in der antithrombotischen Therapie

In kürzlich publizierten Studien zeichnet sich zunehmend ab, dass eine singuläre antithrombotische Therapie bei TAVI-Patienten das Risiko insbesondere für schwere Blutungen verringert, ohne dabei zu vermehrten ischämischen Ereignissen zu führen. Davon ausgehend wird die These aufgestellt, dass TAVI Patienten von einer Therapie mit lediglich einem Plättchenhemmer profitieren könnten [103, 104]. Das dürfte insbesondere für TAVI Patienten mit LPR-Status und dementsprechend stark erhöhtem Blutungsrisiko unter dualer

antithrombozytärer Therapie gelten. Die Plättchenfunktionstestung könnte hier im klinischen Alltag als konkreter Parameter dienen, sich für oder gegen eine Deeskalation der antithrombozytären Therapie zu entscheiden. Insbesondere solange in den Leitlinien noch nicht allgemein zur singulären antithrombozytären Therapie geraten wird, kann dies als individuelle Entscheidungshilfe genutzt werden.

Sollten sich die Überlegungen zur singulären antithrombozytären Therapie nach TAVI in weiteren Studien bestätigen, könnte prinzipiell bei stabilen Patienten erwogen werden, nach erfolgter PCI mit der Durchführung der TAVI so lange zu warten, bis keine duale antithrombozytäre Medikation mehr von Nöten ist und nur noch mit einem Thrombozytenaggregationshemmer weiterbehandelt werden kann [91]. Damit könnte verhindert werden, dass die PCI Patienten bei Durchführung der TAVI einem erhöhten Blutungsrisiko ausgesetzt sind, ohne davon zu profitieren. In wie fern ein solcher Ansatz allerdings bei den alten und multimorbiden TAVI Patienten zeitlich umsetzbar ist, muss kritisch hinterfragt werden. Insbesondere ist dies vor dem Hintergrund zu beachten, dass Aortenklappenstenosen häufig lange Zeit asymptomatisch bleiben, bei Auftreten von Symptomen aber mit einer deutlich gestiegenen Mortalität einhergehen [9]. Somit ist ab diesem Zeitpunkt eine gewisse Dringlichkeit zur Intervention gegeben, wodurch die Möglichkeit, noch mehrere Monate nach PCI abzuwarten, nicht besteht.

5.7 HPR und ischämischen Ereignisse

Im Gegensatz zum bewiesenen prognostischen Nutzen von Plättchenfunktionstests für ischämische Ereignisse bei PCI Patienten konnte dieser bei TAVI Patienten nicht nachvollzogen werden. So war eine hohe Plättchenreaktivität bei TAVI Patienten nicht mit dem Auftreten von ischämischen Ereignissen assoziiert.

In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen konnten auch Polzin et al. keinen Zusammenhang zwischen einer hohen Plättchenreaktivität und ischämischen Komplikationen bei einer kleineren TAVI Population finden, als sie ein anderes Gerät zum Testen der Plättchenfunktion implementierten (Vasodilatator-stimulierter Protein-Phosphorylierungs-Assay) [105].

Diese Feststellung überrascht wenig, da sich die Mechanismen grundlegend unterscheiden, welche einerseits zu einer Stentthrombose oder einem Infarkt

nach PCI und andererseits zu einer Thrombose der Klappenprothese nach TAVI führen. Turbulenzen beim Fluss durch die Klappenöffnung sowie eine Aktivierung der Hämostase aufgrund von Gefäßwandrissen oder durch die Exposition von künstlichen Oberflächen scheinen eine bedeutende Rolle für den Beginn einer Thrombose der Klappenprothese zu spielen. Die Aktivierung von Thrombozyten steht dabei vermutlich nicht im Vordergrund. Es kommt somit eher zur Bildung Thrombin-basierter Thromben als zu einer Thrombozyten-basierten Thrombenbildung [38, 39].

Dies wirft die Frage auf, ob Klappenthrombosen grundsätzlich eine klinische Komplikation darstellen, der mit Thrombozytenaggregationshemmern oder nicht viel mehr mittels einer Antikoagulation entgegengewirkt werden müsste. Übereinstimmend ergab eine kürzlich durchgeführte Studie mit 460 TAVI Patienten, dass das Fehlen einer Antikoagulation mit Warfarin nach TAVI in einer multivariaten Analyse einen unabhängigen Prädiktor für eine Thrombose der Klappenprothese darstellte. Ebenso zeigte sich umgekehrt, dass die Behandlung mit Warfarin das Potential aufwies, eine bestehende Klappenthrombose rückgängig zu machen und die Prothesenfunktion zu normalisieren [106].

Besonders kritisch für das Auftreten ischämischer Ereignisse wie Schlaganfällen scheinen die ersten zwei bis drei Monate nach TAVI zu sein [107]. Man geht davon aus, dass nach diesem Zeitraum eine Endothelialisierung des Stents stattgefunden hat und somit keine künstlichen Oberflächen mehr eine Aktivierung der Hämostase verursachen können [108]. Auch das Risiko für das Auftreten von Klappenthrombosen ist vor allem in den ersten drei Monaten nach TAVI erhöht [109]. Ob eine Antikoagulation besonders für diesen kritischen Zeitraum nach TAVI oder auch langfristig der antithrombozytären Therapie überlegen ist, müssen weitere randomisierte Studien in der Zukunft zeigen.

5.8 Anwendung im klinischen Alltag

Die Verwendung von Plättchenfunktionstests bei TAVI Patienten ist derzeit im klinischen Alltag kein Standard. Das galt im Untersuchungszeitraum auch für das Klinikum der Universität München, obwohl hier in der Kardiologie ein Forschungsschwerpunkt auf das Thema gelegt wurde. So fand sich nur bei einem relativ kleinen Teil der für diese Arbeit untersuchten TAVI Patienten überhaupt ein Multiplate Wert und nur bei wenigen Patienten gab es mehrere Werte vor und nach TAVI. Daraus könnte man schließen, dass der praktische

Nutzen der Plättchenfunktionstestung noch nicht genügend Eingang ins Bewusstsein der behandelnden Ärzte gefunden hat und die Messung in der alltäglichen Entscheidungsfindung bei TAVI Patienten noch eine ungenügende Rolle spielt.

Gerade durch die heute gegebene Möglichkeit, diesen Parameter methodisch einfach und insbesondere schnell zu bestimmen, wäre eine flächenhafte und standardmäßige Implementierung aber gut umsetzbar. Geräte zur Plättchenfunktionstestung wie der Multiplate Analyzer arbeiten mit Vollblut und setzen somit keine weitere labortechnische Ausstattung voraus. Analog zur Blutgasanalyse könnten die Tests dementsprechend ohne großen logistischen Aufwand direkt nach TAVI durchgeführt werden.

Auch wenn die Plättchenreaktivität nicht als alleiniges Kriterium für die Wahl der antithrombozytären Therapie bei TAVI Patienten dienen kann, so sollte deren Aussagekraft nicht unterschätzt werden. Gerade der hohe Anteil an Patienten mit niedriger Plättchenreaktivität und damit deutlich erhöhter Blutungsneigung nach TAVI könnte profitieren. So könnte bei blutungsgefährdeten Patienten beispielsweise eine intensivere Kontrolle auf Blutungen durch gezielte klinische Untersuchungen und Hämoglobin-Wert-Messungen stattfinden. Eine andere Möglichkeit wäre, die Therapie bei blutungsgefährdeten Patienten gleich auf einen einzelnen Thrombozytenaggregationshemmer zu deeskalieren.

5.9 Studienlimitationen

Diese Studie weist Einschränkungen auf, die der Erwähnung bedürfen. So war die Studie eine post-hoc Analyse und unterliegt damit den Begrenzungen, die alle solche Analysen mit sich bringen. Insbesondere kann damit keine Kausalität bewiesen, sondern lediglich ein starker Zusammenhang festgestellt werden [110].

Darüber hinaus wurde zur Messung der Plättchenfunktion nur der Multiplate Analyzer verwendet. Die beiden anderen publizierten Studien zur Plättchenfunktionstestung bei TAVI Patienten kamen trotz Verwendung des VerifyNow-Geräts zu ähnlichen Ergebnissen, was die Validität der Ergebnisse unterstreicht [90, 91]. Nichtsdestotrotz bietet die Messung der Plättchenreaktivität mit zwei oder mehr Geräten bei derselben Studienpopulation die Möglichkeit, die Ergebnisse noch besser zu validieren.

Des Weiteren wurde in dieser Studie mit der ADP-induzierten

Thrombozytenaggregation unter dualer antithrombozytärer Therapie nur ein Marker für die Plättchenreaktivität bestimmt. Da alle Patienten neben einem P2Y₁₂-Inhibitor noch ASS erhielten, wäre auch die durch Arachidonsäure induzierte Thrombozytenaggregation (ASPItest beim Multiplate Analyzer) grundsätzlich ein interessanter Marker. Die bereits angeführte polnische Studie konnte allerdings keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Arachidonsäure-induzierten Thrombozytenaggregation und den betrachteten klinischen Endpunkten feststellen [91].

Darüber hinaus wurde die Plättchenfunktion nur zu einem einzigen Zeitpunkt bestimmt und es wäre gut möglich, dass das wiederholte Bestimmen zusätzliche Informationen für die Kohorte der TAVI Patienten liefern könnte. Insbesondere ein Vergleich der Plättchenreaktivität unter dualer antithrombozytärer Therapie vor sowie nach TAVI könnte einen zusätzlichen Einblick in die noch weitgehend unbekannte Beeinflussung der Hämostase durch die TAVI bieten.

Weiterhin kamen in dieser Studie nur zu einem geringen Teil potente P2Y₁₂-Inhibitoren zur Anwendung, sodass sich die Ergebnisse hauptsächlich auf eine mit Clopidogrel behandelte Kohorte stützen. Die Untersuchung und Vorhersage des Blutungsrisikos bei TAVI-Patienten, welche potente ADP-Rezeptorinhibitoren wie Ticagrelor oder Prasugrel erhalten, bedarf noch weiterer Forschung.

Und schließlich wurde in dieser Studie nur das Auftreten von Ereignissen bis 30 Tage nach TAVI betrachtet, da zum Zeitpunkt der Datenauswertung noch nicht für alle Patienten ein Langzeit-Follow-Up vorlag. Durch die hier erneut bestätigte Tatsache, dass die meisten Blutungsereignisse während oder kurz nach der TAVI auftreten [91, 111], schmälert dieser Umstand die Aussagekraft der Ergebnisse nicht maßgeblich.

Dennoch wäre es interessant, in der Zukunft mittels Langzeit-Follow-Ups auch den Zusammenhang von Plättchenreaktivität und dem Auftreten späterer Ereignisse zu untersuchen.

5.10 Ausblick

Der perkutane Aortenklappenersatz befindet sich als noch verhältnismäßig neues Verfahren im stetigen Umbruch. Durch die Entwicklung neuer Klappenprothesen stellt die TAVI für immer mehr Patienten eine Option dar, welche zuvor aufgrund ihres hohen Operationsrisikos nicht adäquat therapiert werden konnten. Es ist davon auszugehen, dass einhergehend mit der immer älter werdenden Bevölkerung auch bei immer älteren Patienten eine TAVI durchgeführt werden wird. Dies dürfte neben vermehrten Komorbiditäten der Patienten auch ein nochmals gesteigertes Risiko für Blutungsereignisse implizieren. Umso wichtiger werden deshalb Ansätze, um das Eintreten von Blutungsereignissen zu prognostizieren und bestenfalls zu verhindern.

Auf der anderen Seite dürften die guten Langzeitergebnisse und der im Vergleich zum herzchirurgischen Klappenersatz weniger invasive Eingriff dafür sorgen, dass langfristig auch immer mehr jungen Patienten mit Aortenklappenstenose eine TAVI empfohlen wird. Für diese junge Patientengruppe ist die Langzeitprävention von ischämischen Ereignissen sowie Blutungsereignissen von besonderer Bedeutung. Es wird weiterer Studien mit einem jüngeren Patientenkollektiv bedürfen, um festzustellen, ob der Zusammenhang zwischen LPR-Status und Blutungsereignissen auf dieses übertragbar ist.

Mit der Anzahl durchgeführter TAVIs steigt auch das Wissen um häufige Komplikationen und die optimale antithrombotische Therapie der Patienten. Besonders die konkurrierenden Ansätze einer antithrombozytären Therapie und einer Antikoagulation nach TAVI müssen in Zukunft noch ausführlich evaluiert werden.

Die Plättchenfunktionstestung könnte im Verlauf auch einen Beitrag zum Verständnis der durch die TAVI veränderten Hämostase der Patienten leisten. Analog ergab beispielsweise eine kürzlich veröffentlichte Studie, dass Patienten unter der Therapie mit Clopidogrel beim Auftreten einer Sepsis signifikant häufiger eine hohe Plättchenreaktivität aufweisen. Nach erfolgter Behandlung der Sepsis reduzierte sich der Anteil an Patienten mit HPR-Status wieder deutlich [112]. Ähnlich der Sepsis führt auch eine TAVI zu Veränderungen der Hämostase, welche heute noch nicht umfassend verstanden sind. Hier könnte die Plättchenfunktionstestung besonders durch den Vergleich mehrerer Messungen im zeitlichen Verlauf erkenntnisbringend sein.

Die standardmäßige Plättchenfunktionstestung könnte im klinischen Alltag auch

zur besseren Vorhersage von Blutungsereignissen nach TAVI dienen. Insbesondere könnte sie als Entscheidungshilfe für eine Deeskalation der antithrombozytären Therapie nach TAVI bei LPR-Patienten mit einem besonders hohen Blutungsrisiko genutzt werden.

Mit der hier vorliegenden Studie wird den Nutzen der Plättchenfunktionstestung für TAVI Patienten unter antithrombozytärer Therapie verdeutlicht.

Für eine breitere Akzeptanz und die standardmäßige Implementierung im klinischen Alltag bedarf es allerdings noch weiterer Forschung.

6 Zusammenfassung

Periprozedurale Blutungen stellen aktuell eine der häufigsten Komplikationen nach einem perkutanen Aortenklappenersatz (TAVI) dar. Der Großteil an TAVI Patienten erhält derzeit eine duale antithrombozytäre Therapie. Diese Doktorarbeit zielte darauf ab zu untersuchen, ob die Höhe der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation unter dualer antithrombozytärer Therapie Blutungsereignisse und ischämische Ereignisse bis 30 Tage nach TAVI vorhersagen kann.

Insgesamt wurden hierzu am Klinikum der Universität München 146 TAVI Patienten unter dualer antithrombozytärer Therapie, bei denen eine Plättchenreaktivitätstestung mit dem Multiplate Analyzer durchgeführt wurde, eingeschlossen.

Die Definition der Blutungsereignisse wurde anhand der Valve Academic Research Consortium-2 (VARC-2) Klassifikation vorgenommen. In der untersuchten Kohorte zeigte sich bei 79 Patienten (54%) eine niedrige Plättchenreaktivität (LPR, ≤ 18 Units), was einem verstärkten Ansprechen auf die Plättchenhemmung entsprach. Dem gegenüber wiesen 18 Patienten (12%) eine hohe Plättchenreaktivität (HPR, ≥ 46 Units) auf, was dem Nichterreichen einer adäquaten Plättchenhemmung entsprach. Zum Zeitpunkt des 30-Tages-Follow-Ups lag die Inzidenz an VARC-2 Blutungen bei 45.6% (n=36) der LPR Patienten sowie bei 23.9% (n=16) der Patienten ohne LPR (Hazard-Ratio (HR) 2.1, 95% Konfidenzintervall (CI) 1.17 – 3.79; p=0.01).

In einer altersbereinigten multivariaten Analyse erwies sich ein LPR-Status als unabhängig mit VARC-2 Blutungsereignissen assoziiert (HR_{adj} 2.06, 95% CI 1.14 – 3.71; p=0.02). Ein HPR-Status wiederum war nicht mit dem 30-Tages-Auftretensrisiko von ischämischen Ereignissen assoziiert (p \geq 0.43).

Zusammenfassend erlaubt das Vorliegen eines LPR-Status in der Plättchenfunktionsmessung die Prognose von Blutungsereignissen bei TAVI Patienten. Das Vorliegen eines HPR-Status war jedoch nicht mit ischämischen Endpunkten bis 30 Tagen nach TAVI assoziiert.

Der Nutzen einer standardmäßigen Plättchenfunktionstestung zur Vorhersage von Blutungsrisiken und als mögliche Entscheidungshilfe für die antithrombotische Therapie bei älteren TAVI Patienten bedarf noch weiterer Forschung.

7 Literaturverzeichnis

1. Baumgartner, H., Falk, V., Bax, J.J., et al., 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, 2017. **38**(36): p. 2739-2791.
2. Statistisches Bundesamt, Herz-Kreislauf-Erkrankungen 2016. [cited 01.07.2018]; Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/VorsorgeRehabilitationseinrichtungen/Tabellen/HerzKreislaufErkrankungen.html>.
3. Daniel, W.G., Baumgartner, H., Gohlke-Barwolf, C., et al., [Aortic stenosis]. *Clin Res Cardiol*, 2006. **95**(11): p. 620-41.
4. Herold, G., Kardiologie, in *Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. 2015, Herold: Köln. p. 173-175.
5. Otto, C.M., Lind, B.K., Kitzman, D.W., et al., Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med*, 1999. **341**(3): p. 142-7.
6. Pellikka, P.A., Nishimura, R.A., Bailey, K.R., et al., The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 1990. **15**(5): p. 1012-7.
7. Turina, J., Hess, O., Sepulcri, F., et al., Spontaneous course of aortic valve disease. *Eur Heart J*, 1987. **8**(5): p. 471-83.
8. Braunwald, E., On the natural history of severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 1990. **15**(5): p. 1018-20.
9. Ross, J., Jr. and Braunwald, E., Aortic stenosis. *Circulation*, 1968. **38**(1 Suppl): p. 61-7.
10. Harken, D.E., Soroff, H.S., Taylor, W.J., et al., Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1960. **40**: p. 744-62.
11. Edwards, F.H., Peterson, E.D., Coombs, L.P., et al., Prediction of operative mortality after valve replacement surgery. *J Am Coll Cardiol*, 2001. **37**(3): p. 885-92.
12. Lindblom, D., Lindblom, U., Qvist, J., et al., Long-term relative survival rates after heart valve replacement. *J Am Coll Cardiol*, 1990. **15**(3): p. 566-73.

13. Cribier, A., The development of transcatheter aortic valve replacement (TAVR). *Glob Cardiol Sci Pract*, 2016. **2016**(4): p. e201632.
14. Cribier, A., Savin, T., Saoudi, N., et al., Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *Lancet*, 1986. **1**(8472): p. 63-7.
15. O'Neill, W.W., Predictors of long-term survival after percutaneous aortic valvuloplasty: report of the Mansfield Scientific Balloon Aortic Valvuloplasty Registry. *J Am Coll Cardiol*, 1991. **17**(1): p. 193-8.
16. NHLBI-Balloon-Valvuloplasty-Registry-Participants, Percutaneous balloon aortic valvuloplasty. Acute and 30-day follow-up results in 674 patients from the NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry. *Circulation*, 1991. **84**(6): p. 2383-97.
17. Bashore, T.M. and Davidson, C.J., Follow-up recatheterization after balloon aortic valvuloplasty. Mansfield Scientific Aortic Valvuloplasty Registry Investigators. *J Am Coll Cardiol*, 1991. **17**(5): p. 1188-95.
18. Block, P.C. and Palacios, I.F., Clinical and hemodynamic follow-up after percutaneous aortic valvuloplasty in the elderly. *Am J Cardiol*, 1988. **62**(10 Pt 1): p. 760-3.
19. Andersen, H.R., Knudsen, L.L., and Hasenkam, J.M., Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *European Heart Journal*, 1992. **13**(5): p. 704-708.
20. Bonhoeffer, P., Boudjemline, Y., Saliba, Z., et al., Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *The Lancet*, 2000. **356**(9239): p. 1403-1405.
21. Cribier, A., Eltchaninoff, H., Bash, A., et al., Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*, 2002. **106**(24): p. 3006-8.
22. Cribier, A., Eltchaninoff, H., Tron, C., et al., Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2004. **43**(4): p. 698-703.
23. Cribier, A. Chairman's introduction: A brief history of TAVI. in *ECR European Congress of Radiology 2017*. Wien.

24. Mylotte, D., Osnabrugge, R.L.J., Windecker, S., et al., Transcatheter Aortic Valve Replacement in Europe: Adoption Trends and Factors Influencing Device Utilization. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013. **62**(3): p. 210-219.
25. Bleiziffer, S., Krane, M., Deutsch, M.A., et al., Which way in? The necessity of multiple approaches to transcatheter valve therapy. *Curr Cardiol Rev*, 2013. **9**(4): p. 268-73.
26. Jochheim, D., Zadrozny, M., Theiss, H., et al., Aortic regurgitation with second versus third-generation balloon-expandable prostheses in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*, 2015. **11**(2): p. 214-20.
27. Mehilli, J., Jochheim, D., Abdel-Wahab, M., et al., One-year outcomes with two suture-mediated closure devices to achieve access-site haemostasis following transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*, 2016. **12**(10): p. 1298-1304.
28. Gilard, M., Eltchaninoff, H., Donzeau-Gouge, P., et al., Late Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients: The FRANCE-2 Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2016. **68**(15): p. 1637-1647.
29. Chieffo, A., Petronio, A.S., Mehilli, J., et al., Acute and 30-Day Outcomes in Women After TAVR: Results From the WIN-TAVI (Women's INternational Transcatheter Aortic Valve Implantation) Real-World Registry. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016. **9**(15): p. 1589-600.
30. Hermiller, J.B., Jr., Yakubov, S.J., Reardon, M.J., et al., Predicting Early and Late Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*, 2016. **68**(4): p. 343-52.
31. Manoharan, G., Linke, A., Worthley, S., et al., TCT-40 One year outcome of a multicenter clinical study evaluating a novel self-expanding and resheathable transcatheter aortic valve system. *Journal of the American College of Cardiology*, 2016. **68**(18, Supplement): p. B17.
32. Abdel-Wahab, M., Neumann, F.J., Mehilli, J., et al., 1-Year Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement With Balloon-Expandable Versus Self-Expandable Valves: Results From the CHOICE Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015. **66**(7): p. 791-800.

33. Ussia, G.P., Barbanti, M., Petronio, A.S., et al., Transcatheter aortic valve implantation: 3-year outcomes of self-expanding CoreValve prosthesis. *Eur Heart J*, 2012. **33**(8): p. 969-76.
34. Halliday, B.P., Dworakowski, R., Brickham, B., et al., Usefulness of periprocedural bleeding to predict outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*, 2012. **109**(5): p. 724-8.
35. Kodali, S.K., Williams, M.R., Smith, C.R., et al., Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*, 2012. **366**(18): p. 1686-95.
36. Wang, J., Yu, W., Jin, Q., et al., Risk Factors for Post-TAVI Bleeding According to the VARC-2 Bleeding Definition and Effect of the Bleeding on Short-Term Mortality: A Meta-analysis. *Can J Cardiol*, 2017. **33**(4): p. 525-534.
37. Collet, J.P., Cuisset, T., Range, G., et al., Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med*, 2012. **367**(22): p. 2100-9.
38. Sun, J.C., Davidson, M.J., Lamy, A., et al., Antithrombotic management of patients with prosthetic heart valves: current evidence and future trends. *Lancet*, 2009. **374**(9689): p. 565-76.
39. Rodes-Cabau, J., Dauerman, H.L., Cohen, M.G., et al., Antithrombotic treatment in transcatheter aortic valve implantation: insights for cerebrovascular and bleeding events. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **62**(25): p. 2349-59.
40. Pache, G., Schoechlin, S., Blanke, P., et al., Early hypo-attenuated leaflet thickening in balloon-expandable transcatheter aortic heart valves. *Eur Heart J*, 2016. **37**(28): p. 2263-71.
41. Makkar, R.R., Fontana, G., Jilaihawi, H., et al., Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. *N Engl J Med*, 2015. **373**(21): p. 2015-24.
42. Vahanian, A., Alfieri, O., Al-Attar, N., et al., Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*, 2008. **29**(11): p. 1463-70.

43. Kuck, K.H., Eggebrecht, H., Figulla, H.R., et al., Qualitätskriterien zur Durchführung der transkatheteren Aortenklappenimplantation (TAVI). *Der Kardiologe*, 2014. **9**(1): p. 11-26.
44. Kuck, K.H., Eggebrecht, H., Elsässer, A., et al., Qualitätskriterien zur Durchführung der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI). *Der Kardiologe*, 2016. **10**(5): p. 282-300.
45. Nishimura, R.A., Otto, C.M., Bonow, R.O., et al., 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **63**(22): p. 2438-88.
46. Webb, J., Rodes-Cabau, J., Fremes, S., et al., Transcatheter aortic valve implantation: a Canadian Cardiovascular Society position statement. *Can J Cardiol*, 2012. **28**(5): p. 520-8.
47. Nishimura, R.A., Otto, C.M., Bonow, R.O., et al., 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 2017. **135**(25): p. e1159-e1195.
48. Ibanez, B., James, S., Agewall, S., et al., 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2017.
49. Roffi, M., Patrono, C., Collet, J.P., et al., 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016. **37**(3): p. 267-315.
50. Karow, T. and Lang-Roth, R., Gerinnungsaktive Substanzen, in *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis*. 2016, Thomas Karow Verlag: Pulheim. p. 148-186.
51. Dorsam, R.T. and Kunapuli, S.P., Central role of the P2Y₁₂ receptor in platelet activation. *J Clin Invest*, 2004. **113**(3): p. 340-5.

52. Wiviott, S.D., Braunwald, E., McCabe, C.H., et al., Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007. **357**(20): p. 2001-15.
53. Cannon, C.P., Harrington, R.A., James, S., et al., Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *The Lancet*, 2010. **375**(9711): p. 283-293.
54. Wallentin, L., Becker, R.C., Budaj, A., et al., Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009. **361**(11): p. 1045-57.
55. Born, G.V. and Cross, M.J., Effect of adenosine diphosphate on the concentration of platelets in circulating blood. *Nature*, 1963. **197**: p. 974-6.
56. Sibbing, D., Byrne, R.A., and Kastrati, A., Role of platelet function testing in clinical practice: current concepts and future perspectives. *Curr Drug Targets*, 2011. **12**(12): p. 1836-47.
57. Panicia, R., Priora, R., Liotta, A.A., et al., Platelet function tests: a comparative review. *Vasc Health Risk Manag*, 2015. **11**: p. 133-48.
58. Aradi, D., Kirtane, A., Bonello, L., et al., Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 2015. **36**(27): p. 1762-71.
59. Tantry, U.S., Bonello, L., Aradi, D., et al., Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **62**(24): p. 2261-73.
60. Stone, G.W., Witzenbichler, B., Weisz, G., et al., Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet*, 2013. **382**(9892): p. 614-23.
61. Tabata, N. and Tsujita, K., Antithrombotic Regimens in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circ J*, 2017. **81**(3): p. 308-309.
62. EDWARDS. EDWARDS SAPIEN 3 Kit - Transfemoral. Instructions for Use. 2016 Edwards Lifesciences Inc. [cited 27.10.2017; Available from: <http://edwardsprod.blob.core.windows.net/media/De/sapient3/doc-0045533b%20-%20commander.pdf>.

63. Hamm, C.W., Arsalan, M., and Mack, M.J., The future of transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*, 2016. **37**(10): p. 803-10.
64. Medtronic. Medtronic CoreValve (TM) System. Transcatheter Aortic Valve. Delivery Catheter System. Compression Loading System. 2014 Medtronic CoreValve LLC [cited 27.10.2017; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf13/P130021c.pdf.
65. Meredith Am, I.T., Walters, D.L., Dumonteil, N., et al., Transcatheter Aortic Valve Replacement for Severe Symptomatic Aortic Stenosis Using a Repositionable Valve System: 30-Day Primary Endpoint Results From the REPRISE II Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 2014. **64**(13): p. 1339-1348.
66. Boston-Scientific. Lotus (TM) Specification Sheet. 2015 Boston Scientific [cited 27.10.2017; Available from: https://www.bostonscientific.com/content/dam/bostonscientific/Interventional%20Cardiology/portfolio-group/Valves/FV_BC00815_Lotus_SpecSheet_Update_DINSH0052EA_72dpi.pdf.
67. Stiles, S. Boston Scientific Recalls All Lotus Heart Valves. 2017 Medscape [cited 27.10.2017; Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/876161>.
68. Jochheim, D., Schneider, V.S., Schwarz, F., et al., Contrast-induced acute kidney injury after computed tomography prior to transcatheter aortic valve implantation. *Clin Radiol*, 2014. **69**(10): p. 1034-8.
69. Achenbach, S., Delgado, V., Hausleiter, J., et al., SCCT expert consensus document on computed tomography imaging before transcatheter aortic valve implantation (TAVI)/transcatheter aortic valve replacement (TAVR). *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2012. **6**(6): p. 366-80.
70. Abdel-Wahab, M., Mehilli, J., Frerker, C., et al., Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial. *Jama*, 2014. **311**(15): p. 1503-14.
71. Binder, R.K., Rodes-Cabau, J., Wood, D.A., et al., Transcatheter aortic valve replacement with the SAPIEN 3: a new balloon-expandable transcatheter heart valve. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013. **6**(3): p. 293-300.

72. Khatri, P.J., Webb, J.G., Rodes-Cabau, J., et al., Adverse effects associated with transcatheter aortic valve implantation: a meta-analysis of contemporary studies. *Ann Intern Med*, 2013. **158**(1): p. 35-46.
73. Siontis, G.C., Juni, P., Pilgrim, T., et al., Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **64**(2): p. 129-40.
74. Sibbing, D., Braun, S., Jawansky, S., et al., Assessment of ADP-induced platelet aggregation with light transmission aggregometry and multiple electrode platelet aggregometry before and after clopidogrel treatment. *Thromb Haemost*, 2008. **99**(1): p. 121-6.
75. Toth, O., Calatzis, A., Penz, S., et al., Multiple electrode aggregometry: a new device to measure platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemost*, 2006. **96**(6): p. 781-8.
76. Bonello, L., Tantry, U.S., Marcucci, R., et al., Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol*, 2010. **56**(12): p. 919-33.
77. Kappetein, A.P., Head, S.J., Genereux, P., et al., Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol*, 2012. **60**(15): p. 1438-54.
78. Mehran, R., Rao, S.V., Bhatt, D.L., et al., Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*, 2011. **123**(23): p. 2736-47.
79. Thygesen, K., Alpert, J.S., Jaffe, A.S., et al., Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2012. **33**(20): p. 2551-67.
80. Sacco, R.L., Kasner, S.E., Broderick, J.P., et al., An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2013. **44**(7): p. 2064-89.
81. O'Brien, S.M., Shahian, D.M., Filardo, G., et al., The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg*, 2009. **88**(1 Suppl): p. S23-42.
82. Nashef, S.A., Roques, F., Michel, P., et al., European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999. **16**(1): p. 9-13.

83. Roques, F., Nashef, S.A., Michel, P., et al., Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1999. **15**(6): p. 816-22; discussion 822-3.
84. Roques, F., Michel, P., Goldstone, A.R., et al., The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J*, 2003. **24**(9): p. 881-2.
85. Nashef, S.A., Roques, F., Sharples, L.D., et al., EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012. **41**(4): p. 734-44; discussion 744-5.
86. Codner, P., Orvin, K., Assali, A., et al., Long-Term Outcomes for Patients With Severe Symptomatic Aortic Stenosis Treated With Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol*, 2015. **116**(9): p. 1391-8.
87. Kapadia, S.R., Leon, M.B., Makkar, R.R., et al., 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2015. **385**(9986): p. 2485-91.
88. Thyregod, H.G., Steinbruchel, D.A., Ihlemann, N., et al., Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015. **65**(20): p. 2184-94.
89. Holmes, D.R., Jr., Brennan, J.M., Rumsfeld, J.S., et al., Clinical outcomes at 1 year following transcatheter aortic valve replacement. *Jama*, 2015. **313**(10): p. 1019-28.
90. Watanabe, Y., Kozuma, K., Ishikawa, S., et al., Hyper-Response to Clopidogrel in Japanese Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Int Heart J*, 2016. **57**(2): p. 190-7.
91. Czerwinska-Jelonkiewicz, K., Witkowski, A., Dabrowski, M., et al., The role of platelet reactivity assessment in dual antiplatelet prophylaxis after transcatheter aortic valve implantation. *Arch Cardiovasc Dis*, 2017.
92. Borz, B., Durand, E., Godin, M., et al., Incidence, predictors and impact of bleeding after transcatheter aortic valve implantation using the balloon-expandable Edwards prosthesis. *Heart*, 2013. **99**(12): p. 860-5.
93. Nijenhuis, V.J., Bennaghmouch, N., van Kuijk, J.P., et al., Antithrombotic treatment in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Thromb Haemost*, 2015. **113**(4): p. 674-85.

94. Kahlert, P., Knipp, S.C., Schlamann, M., et al., Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Circulation*, 2010. **121**(7): p. 870-8.
95. Ghanem, A., Muller, A., Nahle, C.P., et al., Risk and fate of cerebral embolism after transfemoral aortic valve implantation: a prospective pilot study with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*, 2010. **55**(14): p. 1427-32.
96. Rodes-Cabau, J., Dumont, E., Boone, R.H., et al., Cerebral embolism following transcatheter aortic valve implantation: comparison of transfemoral and transapical approaches. *J Am Coll Cardiol*, 2011. **57**(1): p. 18-28.
97. Fairbairn, T.A., Mather, A.N., Bijsterveld, P., et al., Diffusion-weighted MRI determined cerebral embolic infarction following transcatheter aortic valve implantation: assessment of predictive risk factors and the relationship to subsequent health status. *Heart*, 2012. **98**(1): p. 18-23.
98. Arnold, M., Schulz-Heise, S., Achenbach, S., et al., Embolic cerebral insults after transapical aortic valve implantation detected by magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010. **3**(11): p. 1126-32.
99. Nombela-Franco, L., Webb, J.G., de Jaegere, P.P., et al., Timing, predictive factors, and prognostic value of cerebrovascular events in a large cohort of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Circulation*, 2012. **126**(25): p. 3041-53.
100. Van Mieghem, N.M., Schipper, M.E., Ladich, E., et al., Histopathology of embolic debris captured during transcatheter aortic valve replacement. *Circulation*, 2013. **127**(22): p. 2194-201.
101. Makkar, R.R., Fontana, G.P., Jilaihawi, H., et al., Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med*, 2012. **366**(18): p. 1696-704.
102. Ribeiro, H.B., Webb, J.G., Makkar, R.R., et al., Predictive factors, management, and clinical outcomes of coronary obstruction following transcatheter aortic valve implantation: insights from a large multicenter registry. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **62**(17): p. 1552-62.
103. Rodés-Cabau, J., Masson, J.-B., Welsh, R.C., et al., Aspirin Versus Aspirin Plus Clopidogrel as Antithrombotic Treatment Following Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Balloon-Expandable Valve: The ARTE (Aspirin

Versus Aspirin + Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation) Randomized Clinical Trial. JACC: Cardiovascular Interventions, 2017. **10**(13): p. 1357-1365.

104. Hioki, H., Watanabe, Y., Kozuma, K., et al., Pre-procedural dual antiplatelet therapy in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation increases risk of bleeding. Heart, 2017. **103**(5): p. 361.

105. Polzin, A., Schleicher, M., Seidel, H., et al., High on-treatment platelet reactivity in transcatheter aortic valve implantation patients. Eur J Pharmacol, 2015. **751**: p. 24-7.

106. Hansson, N.C., Grove, E.L., Andersen, H.R., et al., Transcatheter Aortic Valve Thrombosis: Incidence, Predisposing Factors, and Clinical Implications. J Am Coll Cardiol, 2016. **68**(19): p. 2059-2069.

107. Tay, E.L.W., Gurvitch, R., Wijesinghe, N., et al., A High-Risk Period for Cerebrovascular Events Exists After Transcatheter Aortic Valve Implantation. JACC: Cardiovascular Interventions, 2011. **4**(12): p. 1290-1297.

108. Noble, S., Asgar, A., Cartier, R., et al., Anatomic-pathological analysis after CoreValve Revalving system implantation. EuroIntervention, 2009. **5**(1): p. 78-85.

109. Vranckx, P., Windecker, S., Welsh, R.C., et al., Thrombo-embolic prevention after transcatheter aortic valve implantation. Eur Heart J, 2017. **38**(45): p. 3341-3350.

110. Sedgwick, P., Retrospective cohort studies: advantages and disadvantages. Bmj, 2014. **348**(jan24 1): p. g1072-g1072.

111. Pilgrim, T., Stortecky, S., Luterbacher, F., et al., Transcatheter aortic valve implantation and bleeding: incidence, predictors and prognosis. Journal of Thrombosis and Thrombolysis, 2013. **35**(4): p. 456-462.

112. Akinosoglou, K., Perperis, A., Theodoraki, S., et al., Sepsis favors high-on-clopidogrel platelet reactivity. Platelets, 2018. **29**(1): p. 76-78.

8 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Sibbing möchte ich für die Überlassung des spannenden und praxisrelevanten Themas sowie die wissenschaftliche und methodische Unterstützung insbesondere bei der statistischen Auswertung danken.

Frau Dr. Gross gilt mein besonderer Dank für die hervorragende Betreuung, die stets hilfreichen Ratschläge und Anmerkungen und nicht zuletzt die allzeit motivierenden Worte.

Frau Prof. Dr. Mehilli und ihren Mitarbeitern möchte ich für die Möglichkeit danken, die umfangreiche EVERY-TAVI Registrierungsdatenbank mitverwenden zu dürfen.

Der Firma Edwards Lifesciences möchte ich für die freundliche Überlassung des Bildmaterials danken.

Nicht zuletzt gilt mein Dank allen Patienten, die als Teil dieser Studie dazu beigetragen haben, neue wissenschaftliche Erkenntnisse zu gewinnen.

9 Anhang

9.1 Tabelle zu Basischarakteristika und prozeduralen Details der Patienten

Tabelle 1. Basischarakteristika und prozedurale Details

Basischarakteristika und prozedurale Details	n = 146
Männer	83 (56.8)
Alter in Jahren	81.0 ± 8.4
Body Mass Index in kg/m ²	25.8 ± 4.4
Diabetes	41 (28.1)
Koronare Herzerkrankung	133 (91.1)
Vorhergehende Koronararterien-Bypass-Operation	19 (13.0)
Vorhergehende perkutane Koronarintervention	89 (61.0)
Vorhergehender Herzinfarkt	35 (24.0)
STS Score	7.7 ± 8.7
EuroSCORE II	13.3 ± 10.6
TAVI Klappenprothese	
ballonexpandierbar	126 (86.3)
selbstexpandierend	20 (13.7)
P2Y ₁₂ -Inhibitoren	
Clopidogrel	139 (95.2)
Prasugrel	4 (2.7)
Ticagrelor	3 (2.1)

Die Daten werden als Anzahl (Prozent) oder als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt.

9.2 Lebenslauf

9.3 Eidesstattliche Versicherung

Eidesstattliche Versicherung

Nitschke, Tobias

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Die Bedeutung der Plättchenreaktivität für das Auftreten von Blutungsereignissen und ischämischen Ereignissen nach transfemoralem Aortenklappenersatz

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 07.01.2019

Ort, Datum

Tobias Nitschke

Unterschrift Doktorandin/Doktorand